

PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願



(51) 国際特許分類6 C07D 471/04, A61K 31/435	A1	(11) 国際公開番号 WO98/23615
		(43) 国際公開日 1998年6月4日(04.06.98)

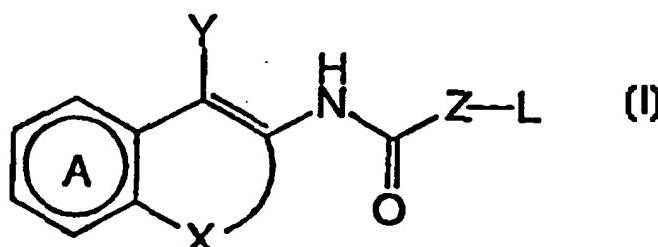
(21) 国際出願番号 PCT/JP97/04276	(74) 代理人 弁理士 青山 篤, 外(AOYAMA, Tamotsu et al.) 〒540 大阪府大阪市中央区城見1丁目3番7号 IMPビル 青山特許事務所 Osaka, (JP)
(22) 国際出願日 1997年11月25日(25.11.97)	
(30) 優先権データ 特願平8/331523 1996年11月26日(26.11.96) JP	(81) 指定国 AU, CA, CN, KR, NZ, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
(71) 出願人 住友製薬株式会社(SUMITOMO PHARMACEUTICALS COMPANY, LIMITED)[JP/JP] 〒541 大阪府大阪市中央区道修町2丁目2番8号 Osaka, (JP)	添付公開書類 国際調査報告書
(72) 発明者 村岡正実(MURAOKA, Masami) 〒560 大阪府豊中市向丘1-1-10 Osaka, (JP) 庵谷勝久(IORIYA, Katsuhisa) 〒532 大阪府大阪市淀川区東三国3-9-21-1202 Osaka, (JP) 大橋尚仁(OHASHI, Naohito) 〒569-11 大阪府高槻市高見台6-5 Osaka, (JP) 八木秀樹(YAGI, Hideki) 〒662 兵庫県西宮市丸橋町4-15-1 Hyogo, (JP)	

(54) Title: NOVEL NAPHTHYRIDINE DERIVATIVES

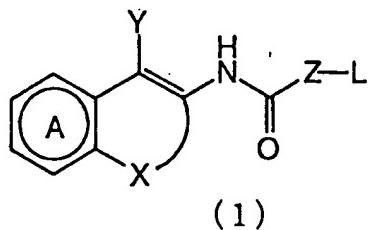
(54) 発明の名称 新規ナフチリジン誘導体

(57) Abstract

Naphthyridine derivatives of general formula (I) and acid addition salts thereof, which exhibit an inhibitory activity against acyl-CoA cholesterol acyltransferase and therefore are useful as preventive and therapeutic agents for hyperlipemia, arteriosclerosis and diseases relate thereto: wherein A is an optionally substituted pyridine ring; X is -N(R²)-CO- (wherein R² is hydrogen, alkyl, substituted alkyl or the like); Z is a free bond, -NH-, C₁ or C₂ alkylene or -CH=CH-; Y is aryl or substituted aryl; and L is alkyl, substituted alkyl, aryl, substituted aryl or the like.



アシルCoA：コレステロールアシルトランスフェラーゼ阻害活性を有し、高脂血症、動脈硬化症およびその関連疾患の予防、治療薬として有用な式



[式中、環Aは置換基を有していてもよいピリジン環、Xは $-N(R^2)-CO-$
(R^2 は水素原子、アルキル基、置換アルキル基等)、Zは結合手、 $-NH-$ 、炭素原子数1もしくは2のアルキレン基または $-CH=CH-$ 、Yは芳香族基または置換芳香族基、Lはアルキル基、置換アルキル基、芳香族基、または置換芳香族基等を表す]で示されるナフチリジン誘導体またはその酸付加塩。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード（参考情報）

AL アルバニア	FI フィンランド	LT リトアニア	SN セネガル
AM アルメニア	FR フランス	LU ルクセンブルグ	SZ スウェーデン
AT オーストリア	GA ガボン	LV ラトヴィア	TD チャード
AJ オーストラリア	GB 英国	MC モナコ	TG トーゴー
AZ アゼルバイジャン	GE グルジア	MD モルドavia	TJ タジキスタン
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GH ガーナ	MG マダガスカル	TM トルクメニスタン
BB バルバドス	GM ガンビア	MK マケドニア旧ユーゴス	TR トルコ
BE ベルギー	GN ギニア	ラヴィニア共和国	TT トリニダード・トバゴ
BF ブルキナ・ファソ	GW ギニア・ビサオ	ML マリ	UA ウクライナ
BG ブルガリア	GR ギリシャ	MN モンゴル	UG ウガンダ
BJ ベナン	HU ハンガリー	MR モーリタニア	US 米国
BR ブラジル	ID インドネシア	MW マラウイ	UZ ウズベキスタン
BY ベラルーシ	IE アイルランド	MX メキシコ	VN ヴィエトナム
CA カナダ	IL イスラエル	NE ニジエール	YU ユーロースラヴィア
CF 中央アフリカ	IS アイスランド	NL オランダ	ZW ジンバブエ
CG コンゴ共和国	IT イタリア	NO ノールウエー	
CH スイス	JP 日本	NZ ニュー・ジーランド	
CI コートジボアール	KE ケニア	PL ポーランド	
CM カメルーン	KG カルギス	PT ポルトガル	
CN 中国	KP 北朝鮮	RO ルーマニア	
CU キューバ	KR 韓国	RU ロシア	
CY キプロス	KZ カザフスタン	SDE スーダン	
CZ チェコ	LC セント・ルシア	SE スウェーデン	
DE ドイツ	LI リヒテンシュタイン	SG シンガポール	
DK デンマーク	LK スリランカ	SI スロヴェニア	
EE エストニア	LR リベリア	SK スロ伐キア	
ES スペイン	LS レソト	SL シエラ・レオネ	

明細書

新規ナフチリジン誘導体

技術分野

本発明は、アシルーコレステロールアシルトランスフェラーゼ(ACAT)阻害作用を有し、高脂血症治療薬および動脈硬化治療薬として有用なナフチリジン誘導体またはその酸付加塩及びそれらの用途に関する。

背景技術

先進国における死因の上位を占める脳卒中等の脳血管障害、心筋梗塞などは、いずれも動脈硬化を基礎疾患として発症する。疫学調査の結果から、高コレステロール血症が動脈硬化の危険因子の一つであることが指摘され、同疾患の予防・治療には、現在主に血中コレステロールを低下させる抗高脂血症薬が用いられているが、効果の点で決定的なものはない。近年、動脈硬化症の病巣においてマクロファージ由来の細胞がコレステロールエステルを脂肪滴として細胞内に蓄積し、泡沫化していることが観察され、病変の進展に深くかかわっていることが明らかとなって来た(Arteriosclerosis 10, 164~177, 1990)。また、動脈硬化病変部位の血管壁のACAT活性が高くなっていること、血管壁にコレステロールエステルが蓄積していることが報告されている(Biochem. Biophys. Acta 617, 458~471, 1980)。従って、コレステロールのエステル化酵素であるACATの阻害剤は、マクロファージの泡沫化を抑制し、病変部位でのコレステロールエステルの蓄積を抑制することにより、動脈硬化病変の形成あるいは進展を抑制することができる。

一方、食物中のコレステロールは腸上皮細胞において遊離の型で吸収された後、ACATによりエステル化されカイロミクロンの形で血液中に放出される。従つ

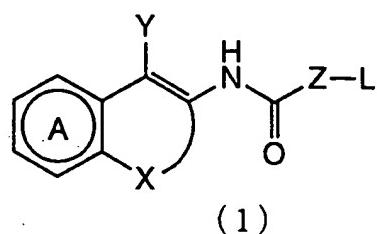
て、A C A Tの阻害剤は、食物中コレステロールの腸管吸収を抑制し、さらに腸管へ放出されたコレステロールの再吸収をも抑制し、血中コレステロールを低下させる(J. Lipid. Research, 34, 279-294, 1993)。

公開特許公報平成3年第181465号、公開特許公報平成3年第223254号および公表特許公報平成6年第501025号は、A C A T阻害活性のある或る種のキノリン誘導体を、公開特許公報平成5年第32666号は、A C A T阻害活性のある或る種のチエノピリジン誘導体を開示しているが、いずれも本発明化合物とはその化学構造を異にする。

発明の開示

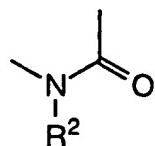
本発明の課題は、A C A T阻害活性を有し、高脂血症治療薬および動脈硬化治療薬として有用なナフチリジン誘導体を提供することにある。

本発明者らは上記課題を解決すべく銳意検討を重ね、下記一般式(1)で表される化合物及びその酸付加塩が強力なA C A T阻害作用を有していることを見い出し、本発明を完成するに至った。本発明の化合物は、上記に開示されている公知の化合物とは構造を異にする新規化合物である。

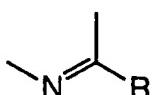


[式中、環Aは置換基を有していてもよいピリジン環を表す；

Xは、式



(式中、R²は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、アルケニル基、置換アルケニル基、アルキニル基、置換アルキニル基、シクロアルキル基、または置換シクロアルキル基を表す)または式



[式中、Rは水素原子または式—OR¹(R¹はアルキル基、置換アルキル基、アルケニル基、置換アルケニル基、アルキニル基、または置換アルキニル基を表す)を表す]で示される基を表す;

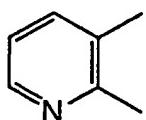
Zは結合手、—NH—、炭素原子数1もしくは2のアルキレン基または—CH=CH—を表す;

Yは芳香族基または置換芳香族基を表す;

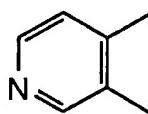
Lはアルキル基、置換アルキル基、アルケニル基、置換アルケニル基、シクロアルキル基、置換シクロアルキル基、芳香族基、または置換芳香族基を表す)で示されるナフチリジン誘導体またはその酸付加塩。

本発明における各種の基を詳細に説明すると次の通りである。

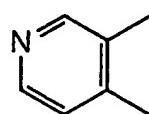
環Aは置換基を有していてもよいピリジン環を表し、その窒素原子は縮合環の縮合位置を除くいずれの場所にあってもよい(縮合環の橋頭原子にならない)が、下記(a)(b)(c)で表されるものが好ましい。



(a)



(b)



(c)

また、ピリジン環の置換基としては、例えば低級アルキル基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級

アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基等が挙げられる。

本発明でいう低級とは当該基のアルキル部分が低級アルキル基であることを意味し、そのような低級アルキル基としてはメチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル等の炭素原子数が1～6個の低級アルキル基を挙げができる。ハロゲン原子としては例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられる。上記ピリジン環の置換基は一個または同一もしくは異なって複数個あってもよい。

R¹、R²及びYにおけるアルキル基、または置換アルキル基のアルキル基部分としては、例えば直鎖または分枝した炭素原子数1～15個のアルキル基が挙げられ、具体的には例えばメチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル、2-ブチル、2-メチルプロピル、1,1-ジメチルエチル、ペンチル、3-ペンチル、3-メチルブチル、ヘキシル、3-ヘキシル、4-メチルペンチル、4-ヘプチル、オクチル、4-オクチル、デシル等が挙げられる。

R¹及びR²におけるアルケニル基、または置換アルケニル基のアルケニル基部分としては、例えば直鎖または分枝した炭素原子数2～15個のアルケニル基が挙げられ、具体的には例えばビニル、アリル、2-プロペニル、2-メチル-2-ブロペニル、2-ブテニル、3-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、4-ペンテニル、3-ヘキセニル、3-エチル-2-ペンテニル、4-エチル-3-ヘキセニル等が挙げられる。

R¹及びR²におけるアルキニル基、または置換アルキニル基のアルキニル基部分としては、例えば直鎖または分枝した炭素原子数3～15個のアルキニル基が挙げられ、具体的には例えば2-プロピニル、3-ブチニル、4-ペンチニル、3-ヘキシニル、5-メチル-2-ヘキシニル、6-メチル-4-ヘプチニル等が挙げられる。

しにおけるアルキル基または置換アルキル基のアルキル基部分としては、例えば直鎖または分枝した炭素原子数1～20個のアルキル基が挙げられ、具体的には例えばメチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル、2-ブチル、2-メチルプロピル、1,1-ジメチルエチル、ペンチル、3-ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ウンデシル、デシル、ヘキサデシル、2,2-ジメチルドデシル、2-テトラデシル、n-オクタデシル等が挙げられる。

しにおけるアルケニル基または置換アルケニル基のアルケニル基部分としては、例えば1～2個の二重結合を有する直鎖または分枝した炭素原子数3～20個のアルケニル基が挙げられ、具体的には例えば2-プロペニル、2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、3-ペンテニル、2-オクテニル、5-ノネニル、4-ウンデセニル、5-ヘプタデセニル、3-オクタデセニル、9-オクタデセニル、2,2-ジメチル-9-オクタデセニル、9,12-オクタデカジエニル等が挙げられる。

シクロアルキル基または置換シクロアルキル基のシクロアルキル基部分としては、例えば炭素原子数3～7個のシクロアルキル基が挙げられ、具体的には例えばシクロプロピル、クロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等が挙げられる。

芳香族基としてはアリール基、ヘテロアリール基が挙げられる。

アリール基としては、例えばフェニル基、ナフチル基等の炭素原子数10個以下のアリール基が挙げられる。

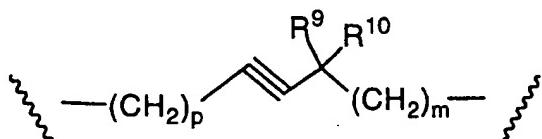
ヘテロアリール基又はヘテロアリールメチル基のヘテロアリールとしては、例えば窒素原子を1～2個含む5～6員单環式の基、窒素原子を1～2個と酸素原子を1個もしくは硫黄原子を1個含む5～6員单環式の基、酸素原子を1個もしくは硫黄原子を1個含む5員单環式の基、窒素原子1～4個を含み、6員環と5または6

員環が縮合した二環式の基等が挙げられ、具体的には、例えば、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-チエニル、3-チエニル、3-オキサジアゾリル、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、2-チアゾリル、3-イソチアゾリル、2-オキサゾリル、3-イソオキサゾリル、2-フリル、3-フリル、3-ピロリル、2-キノリル、8-キノリル、2-キナゾリニル、8-ブリニル等が挙げられる。

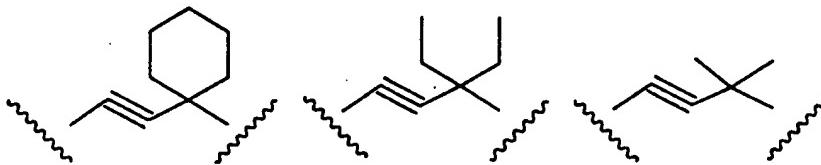
置換芳香族基の置換基としては、一個または同一もしくは異なって複数個あってもよく、例えばハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、水酸基、メチレンジオキシ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ベンジルオキシ基、低級アルカノイルオキシ基、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、カルバモイル基、低級アルキルアミノカルボニル基、ジ低級アルキルアミノカルボニル基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルキルスルホニアミド基または式-M¹-E-Q {M¹は、結合手、酸素原子、硫黄原子もしくは式-NR³-(R³は水素原子もしくは低級アルキル基)を表し、Eは不飽和結合を含んでいてもよい炭素原子数1~15の2価の炭化水素基もしくはフェニレン基を表し、Qは、水素原子、水酸基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、ハロゲン原子、シアノ基、ベンジルオキシ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、アルキル置換もしくは無置換のベンゼンスルホニルオキシ基(例えばp-トルエンスルホニルオキシ基)、低級アルカノイルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルキルスルホニアミド基、フタルイミド基、シクロアルキル基、アリール基、置換アリール基、ヘテロアリール基、置換ヘテロアリール基、式

$-NR^4R^5$ (R^4 および R^5 は互いに独立して、水素原子、低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ置換低級アルキル基、低級アルコキシ基置換低級アルキル基、シクロアルキル基、低級アルコキシカルボニル基、ヘテロアリールメチル基、もしくはアラルキル基を表すか、または R^4 および R^5 が互いに結合して、それらが結合する窒素原子とともに、環中にさらに $-NR^8-$ (R^8 は水素原子、低級アルキル基、フェニル基、低級アルコキシカルボニル基、またはベンジル基)を 1 個、または酸素原子 1 個を含んでもよい、環を構成する炭素原子数が 4 から 8 個の飽和環状アミノ基を表す)、もしくは式 $-C(=O)NR^4R^5$ (R^4 、 R^5 は前記の意味を表す)を表す)で示される基が挙げられる。

不飽和結合を含んでいてもよい炭素原子数 1 ~ 15 の 2 倍の炭化水素基としては、例えばメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、またはヘキサメチレン等の炭素原子数 1 から 6、好ましくは 1 から 4 のアルキレン鎖、プロペニレン、ブテニレン等のアルケニレン鎖、エチニレン、プロピニレン、ブチニレン、又は式



(式中、 R^9 及び R^{10} は互いに独立して水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基を表すか、または互いに結合して 3 ~ 7 員環のシクロアルカンを形成する。 m は 0 ~ 6 好ましくは 0 または 1 の整数を表し、 p は 0 ~ 6 好ましくは 0 または 1 の整数を表す)となるようなアルキニレン等のアルキニレン鎖が挙げられ、具体的には次のものが挙がられる。



Qにおける置換アリール基の置換基としては、一個または同一もしくは異なって複数個あってもよく、例えばハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、水酸基、メチレンジオキシ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ベンジルオキシ基、低級アルカノイルオキシ基、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、カルバモイル基、低級アルキルアミノカルボニル基、ジ低級アルキルアミノカルボニル基、カルボキシリル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルカノイルアミノ基、または低級アルキルスルホニアミド基が挙げられる。

Qにおけるヘテロアリール基としては、例えば窒素原子を1～3個含む5～6員環の基、酸素原子を1個もしくは硫黄原子を1個含む5員環の基、窒素原子1～4個を含み、6員環と5または6員環が縮合した二環式の基等が挙げられ、具体的には、例えば2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、1-ピロリル、1-イミダゾリル、1,2,4-トリアゾール-1-イル、2-チエニル、3-チエニル、2-フリル、3-フリル、2-キノリル等が挙げられる。Qにおける置換ヘテロアリール基の置換基としては、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子が挙げられ、一個または同一もしくは異なって複数個置換されていてもよい。

NR⁴R⁵が形成する環状アミノ基としては、例えば4-低級アルキル-1-ピペラジニル、4-フェニル-1-ピペラジニル、4-ベンジル-1-ピペラジニル等の

$$-\text{N}(\text{R}^8)-\text{N}-\text{R}^8$$
 (R⁸は前記と同じ意味を表す)で表される基、または1-

ピロリジニル、1-ピペリジニル、1-ホモピペリジニル、4-モルホリニル等の单環の基、もしくは、3-アザビシクロ[3,2,2]ノナン等の二環式の基が挙げられる。

置換アルキル基、置換シクロアルキル基、置換アルケニル基、置換アルキニル基の置換基は一個または同一もしくは異なって複数個あってもよく、置換基としては、例えばハロゲン原子、シアノ基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、トリフルオロメチル基、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、カルバモイル基、低級アルキルアミノカルボニル基、ジ低級アルキルアミノカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルキルスルホニアミド基、トリ低級アルキルシリル基、フタルイミド基、ヘテロアリール基、飽和ヘテロ環基または式-M²-E-Q {M²は、酸素原子、硫黄原子もしくは式-NR³-(R³は前記の意味を表す)を表し、EおよびQは前記の意味を表す}で示される基が挙げられる。ヘテロアリール基としては前記Qと同様のヘテロアリール基が挙げられる。飽和ヘテロ環基としては、例えば1-ピペリジニル、1-ピロリジニル等の窒素原子1個を有する5~8員環の基、窒素原子2個を有する6~8員環の基、窒素原子1個および酸素原子1個を有する6~8員環の基が挙げられる。

また置換アルキル基として、シクロアルキル基もしくは置換シクロアルキル基に置換された炭素原子1~6個のアルキル基、またはアラルキル基もしくは置換アラルキル基も挙げられる。

アラルキル基および置換アラルキル基としては前記アリール基、置換アリール基に置換された炭素原子数1~6個のアルキル基が挙げられ、例えばベンジル、1-

フェニルエチル、2-フェニルエチル、2-ナフチルメチル等が挙げられる。

Yにおける好ましい基としては、例えば置換基を有していてもよいフェニル基もしくはピリジル基が挙げられる。置換基は一個または同一もしくは異なって複数個あってもよく、好ましい置換基としては、例えば、フッ素、塩素等のハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、水酸基、メチレンジオキシ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、カルバモイル基、低級アルキルアミノカルボニル基、ジ低級アルキルアミノカルボニル基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルキルスルホンアミド基または式-M¹-E-Q (M¹、EおよびQは前記の意味を表す)で示される基が挙げられる。Eにおける好ましい基としては、炭素原子数1～6個の直鎖のアルキレン鎖、アルケニレン鎖、アルキニレン鎖が挙げられ、更に好ましくは、炭素原子数1～3個の直鎖のアルキレン鎖、アルキニレン鎖が挙げられる。Qにおける好ましい基としては、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルキルスルホンアミド基、ヘテロアリール基、-NR⁴R⁵ (R⁴、R⁵は前記の意味を表す)で示される基が挙げられる。更に好ましくは、2-ピリジル、3-ピリジル、2-メチル-3-ピリジル、4-ピリジル、1-イミダゾリル、1,2,4-トリアゾール-1-イル等の置換もしくは無置換ヘテロアリール基、もしくは、式-NR⁴R⁵ (R⁴、R⁵は前記の意味を表す)で示される基が挙げられる。式-NR⁴R⁵ (R⁴、R⁵は前記の意味を表す)で示される好ましい基としては、えばジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジイソプロピルアミノ、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、4-

メチルピペラジニル等が挙げられる。

しにおける好ましい基としては、例えば置換基を有していてもよいフェニル基もしくはヘテロアリール基が挙げられる。更に好ましい基としては、例えばフッ素、塩素等のハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基もしくは低級アルキルチオ基が1～3個置換したフェニル基もしくはピリジル基が挙げられる。具体的には例えば2,6-ジイソプロピルフェニル、2,4,6-トリメチルフェニル、2,4,6-トリメトキシフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、2,4,6-トリフルオロフェニル、2,4-ビス(メチルチオ)ピリジン-3-イル、2,4-ビス(メチルチオ)-6-メチルピリジン-3-イル等が挙げられる。

Xの好ましい基としては、例えば以下の基が挙げられる。



上記式中のR²における好ましい基としては、例えば水素原子、アルキル基、置換アルキル基、アルケニル基、置換アルケニル基が挙げられる。置換アルキル基および置換アルケニル基の置換基としては、一個または同一もしくは異なって複数個あってもよく、好ましくは、フッ素、塩素等のハロゲン原子、シアノ基、ベンジルオキシ基、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、カルバモイル基、低級アルキルアミノカルボニル基、ジ低級アルキルアミノカルボニル基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニド基、アリール基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルキルスルホニアミド基、フタルイミド基、ヘテロアリー基、飽和ヘテロ環基等が挙げられる。更に好ましい置換基としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、シアノ基、水酸基、カルバモイル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基、

4-ピリジル基等が挙げられる。

酸付加塩を形成する酸としては、例えば塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸などの無機酸または、例えば酢酸、シュウ酸、くえん酸、りんご酸、酒石酸、フマール酸、マレイン酸、メタンスルホン酸などの有機酸が挙げられる。

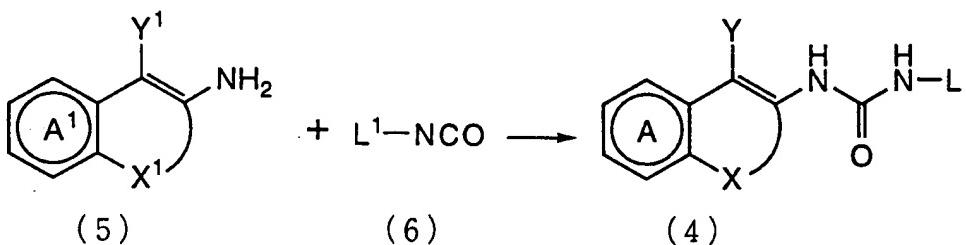
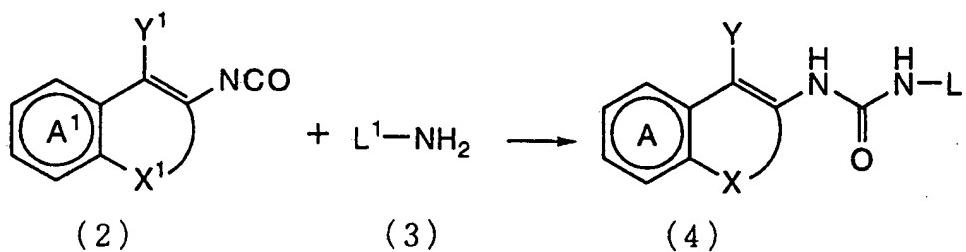
本発明化合物に不斉炭素原子が存在し、立体異性体が存在することがある。そのような場合、本発明化合物は各異性体の混合物や単離されたものを含む。

本発明化合物およびその酸付加塩は、それらの無水物、または水和物等の溶媒和物であってもよい。

前記一般式(1)で表される化合物またはその酸付加塩は、これを前記の薬剤として用いるにあたり、非経口的または経口的に投与することができる。すなわち溶液、乳剤、懸濁液等の液剤の型にしたものをして注射剤として投与することができ、必要に応じて緩衝剤、溶解補助剤、等張剤等を添加することもできる。坐剤の形で直腸投与することもできる。また、通常用いられる投与形態、例えば錠剤、カプセル剤、シロップ剤、懸濁液等の形で経口的に投与することができる。このような投与剤形は通常の担体、賦形剤、結合剤、安定剤などと有効成分を配合することにより、一般的方法に従って製造することができる。

本発明化合物の投与量、投与回数は症状、年令、体重、投与形態等によって異なるが、通常経口投与の場合成人1人当たり1～500mg、好ましくは1～100mg程度であり、これを1回で、あるいは2～4回に分けて投与することができる。

本発明の有効成分であるナフチリジン誘導体は以下の方法で合成することができる。一般式(1)においてZが-NH-である本発明化合物は、以下の方法で合成することができる。



(式中、環A、X、Y及びLは前記の意味を表す。環A¹は環Aと同様な基を表すが、その置換基としてアミノ基、アルキルアミノ基、水酸基などの反応性基を有する場合はこれらは保護されているものとする。X¹はXと同様な基を表すが、置換基としてアミノ基、アルキルアミノ基、水酸基、カルボキシル基などの反応性基を有する場合はこれらは保護されているものとする。Y¹はYと同様な基を表すが、その置換基としてアミノ基、アルキルアミノ基、水酸基、カルボキシル基などの反応性基を有する場合はこれらは保護されているものとする。L¹はLと同様な基を表すが、その置換基としてアミノ基、アルキルアミノ基、水酸基、カルボキシル基などの反応性基を有する場合はこれらは保護されているものとする)

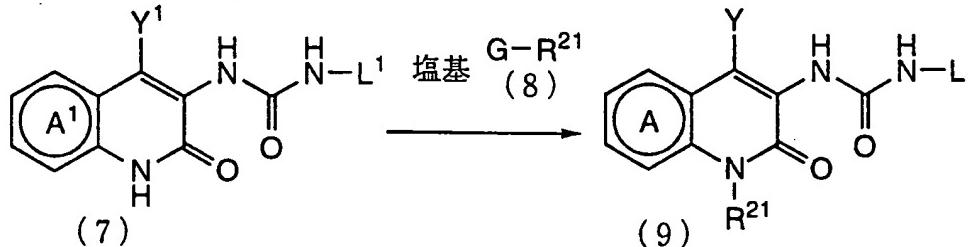
一般式(2)で表されるイソシアネート誘導体と一般式(3)で表されるアミン誘導体またはその酸付加塩を、通常は溶媒中で、0℃～溶媒の沸点までの温度、好ましくは室温～120℃にて反応させ、必要に応じて脱保護を行うことにより一般式(4)で表されるウレア誘導体を好適に得ることができる。溶媒は反応を妨げない限りいかなる溶媒でもよく、例えばエチルエーテル、イソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル溶媒、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭

化水素溶媒、酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が用いられる。

一般式(3)で表されるアミン誘導体を酸付加塩の形で用いる場合は、必要により脱塩することにより反応を好適に進行させることができる。この場合、脱塩剤としてはトリエチルアミン等の3級アミン類またはピリジン等の芳香族アミン類が適當である。一方、一般式(5)で表されるアミン誘導体またはその酸付加塩と一般式(6)で表されるイソシアネート誘導体を用いても前記と同様にしてウレア誘導体(4)を得ることができる。

アミノ基、アルキルアミノ基、水酸基、カルボキシル基などの保護基としては、有機合成化学の分野で使われる通常の一般的保護基(例えば水酸基の保護基としてはベンジル基、アセチル基等；アミノ基の保護基としてはベンジル基等)を挙げることができ、これらは通常の方法に従って導入、除去することができる(例えば PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, 2nd ed., JOHN WILEY & SONS, INC.: New York に記載)。

また、ウレア誘導体(4)の内、一般式(7)で表される誘導体は、下記反応式で示されるように、一般式(8)で表されるアルキル化試剤と反応させ、必要に応じて脱保護を行うことにより、一般式(9)で表されるウレア誘導体に導くことができる。

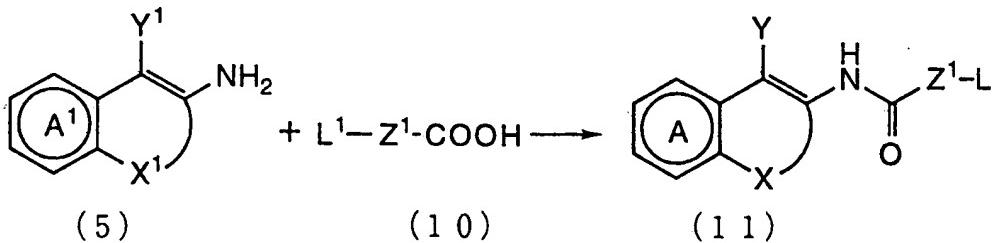


(式中、環A、Y、L、環A¹、Y¹、L¹は前記の意味を表す。R²¹はR²と同様な基を表すが、その置換基としてアミノ基、アルキルアミノ基、水酸基、カルボキシル基などの反応性基を有する場合はこれらは保護されているものとする。Gは脱

離基を表す)

上記の方法において、アルキル化反応は溶媒中0℃～100℃、好ましくは室温～70℃にて塩基の存在下行うことができる。溶媒としてはテトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル溶媒、アセトン、2-ブタノン等のケトン溶媒、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素溶媒、ジメチルホルムアミド等が用いることができ、塩基としては水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、トリエチルアミン等を用いることができる。Gで表される脱離基としては通常塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子またはp-トルエンスルホニルオキシ基等の芳香族スルホニルオキシ基が用いられる。

一般式(1)においてZが結合手、炭素原子数1または2のアルキレン基または $-\text{CH}=\text{CH}-$ である本発明化合物は、以下の方法で合成することができる。



(式中、環A、Y、L、X、環A¹、Y¹、L¹、X¹は前記の意味を表す。Z¹は、結合手、炭素原子数1または2のアルキレン基または-CH=CH-を表す)

一般式(5)で表されるアミン誘導体またはその酸付加塩と一般式(10)で表されるカルボン酸誘導体を溶媒中、縮合剤を用いて0℃～100℃、好ましくは0℃～60℃にて縮合させ、必要に応じて脱保護することにより一般式(11)で表わされるアミド誘導体を得ることができる。縮合剤としては、例えばジシクロヘキシリカルボジイミド(DCC)、シアノリン酸ジエチル(DEPC)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩(WSC)等が用いられる。また本反応は、一般式(5)で表されるアミン誘導体またはその酸付加塩に対し

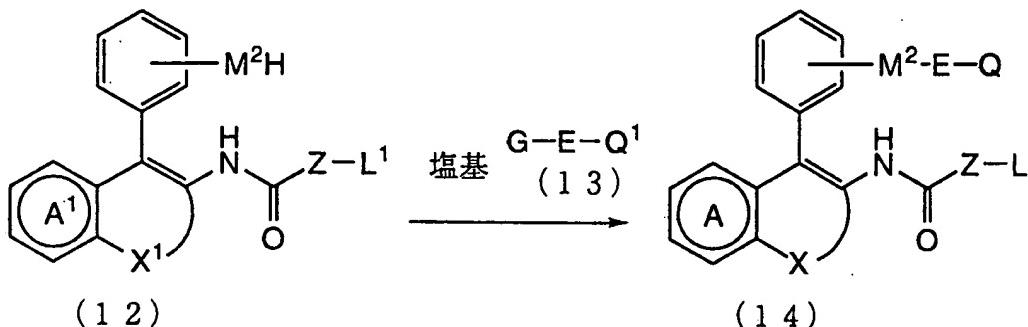
て1～5モル当量、好ましくは1～3モル当量の塩基を添加することにより反応を好適に行うこともできる。塩基としては、トリエチルアミン等の3級アミン類またはピリジン等の芳香族アミン類が適當である。溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル溶媒、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素溶媒、酢酸エチル等のエステル溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が用いられる。

また一般式(10)で表されるカルボン酸誘導体を一旦反応性誘導体に導いた後、溶媒中一般式(5)で表わされるアミン誘導体と、-10℃～120℃、好ましくは0℃～60℃にて反応させることにより一般式(11)で表されるアミド誘導体を得ることもできる。(10)の反応性誘導体としては、例えば酸クロライド、酸プロマイド、酸無水物、メチル炭酸、エチル炭酸等との混合酸無水物などが用いられ、1～5モル当量、好ましくは1～3モル当量の塩基を添加することより反応を好適に行うこともできる。塩基としては、トリエチルアミン等の3級アミン類、ピリジン等の芳香族アミン類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属の炭酸塩類、炭酸水素ナトリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩類などが用いられる。溶媒としては、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等のエーテル溶媒、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素溶媒、酢酸エチル等のエステル溶媒、ピリジン、N,N-ジメチルホルムアミド等が用いられる。

一般式(11)で表されるアミド誘導体中Z¹が-C H₂C H₂-である化合物は、一般式(10)で表されるアミド誘導体中Z¹が-C H=C H-である化合物を還元することによっても得ることができる。還元は溶媒中、水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム等の還元剤を0.5～5モル当

量、好ましくは0.5～2モル当量用い、−5℃～120℃、好ましくは0℃～80℃にて行うことができる。溶媒としてはメタノール、エタノール等のアルコール溶媒、エチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル溶媒が用いられる。また本還元反応は接触還元反応によっても行うことができる。例えば、溶媒中パラジウム炭素、酸化白金、ラネーニッケル等を触媒として用い、常圧～5気圧の水素雰囲気下0℃～100℃、好ましくは室温～60℃にて行うことができる。溶媒としては、メタノール、エタノール等のアルコール類、ギ酸、酢酸等が用いられる。

このようにして得られた一般式(4)で表されるウレア誘導体及び一般式(11)で表されるアミド誘導体の環A、Y、XまたはLが有している置換基は必要に応じてその変換を行うことができる。例えば、低級アルキルチオ基を酸化することにより低級アルキルスルホニル基へ変換することができ、ニトロ基を還元してアミノ基へ変換することができ、アミノ基をアルキル化することによりモノまたはジアルキルアミノ基に変換することもでき、あるいはアミノ基をアシル化することもできる。また、3-クロロプロポキシ基を3-(1-イミダゾリル)プロポキシ基に変換することもできる。また、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子をパラジウム触媒を用いて3位に水酸基、アミノ基等を有する1-プロパルギル基に変換することもできる。更に、そのプロパルギル基を水素添加反応により、プロピル基に変換することもできる。このような置換基の変換反応は、有機合成化学の分野で通常行なわれる一般的技術により実施することができる。この様な置換基の変換のひとつとして下式に示したアルキル化反応を行うこともできる。

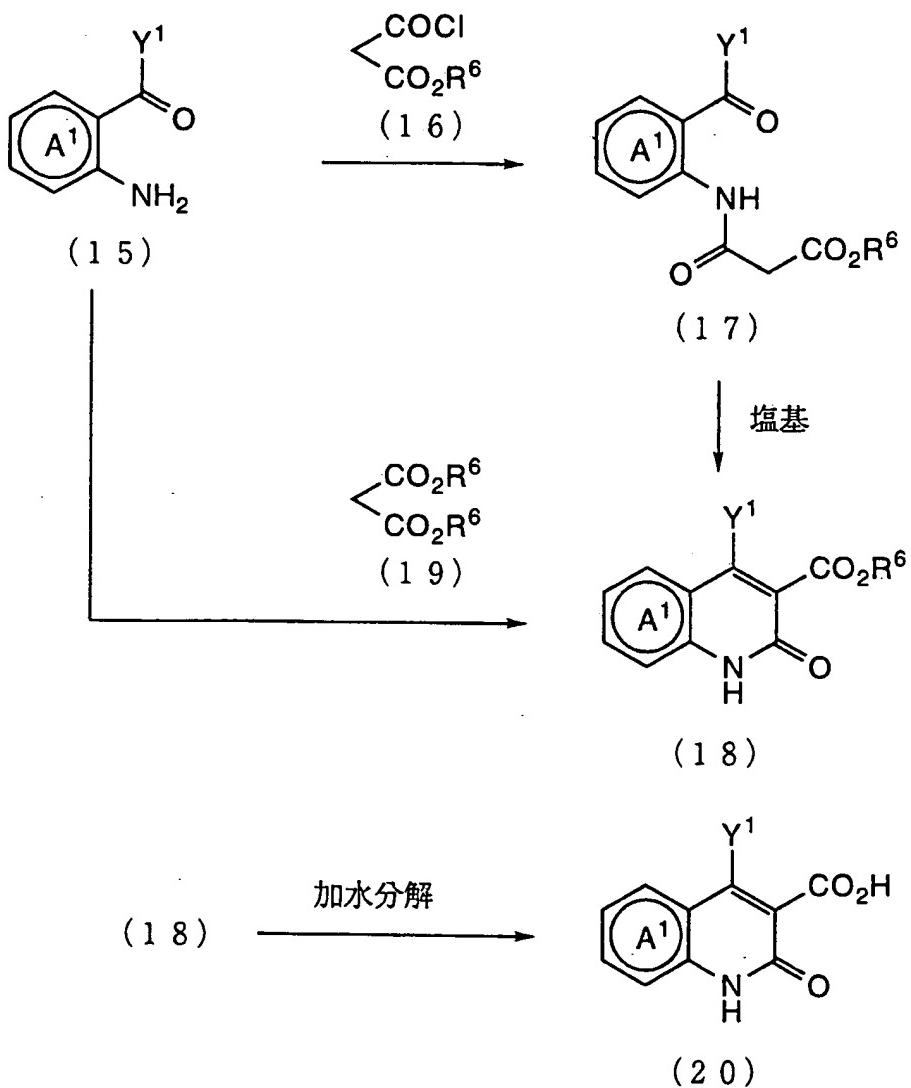


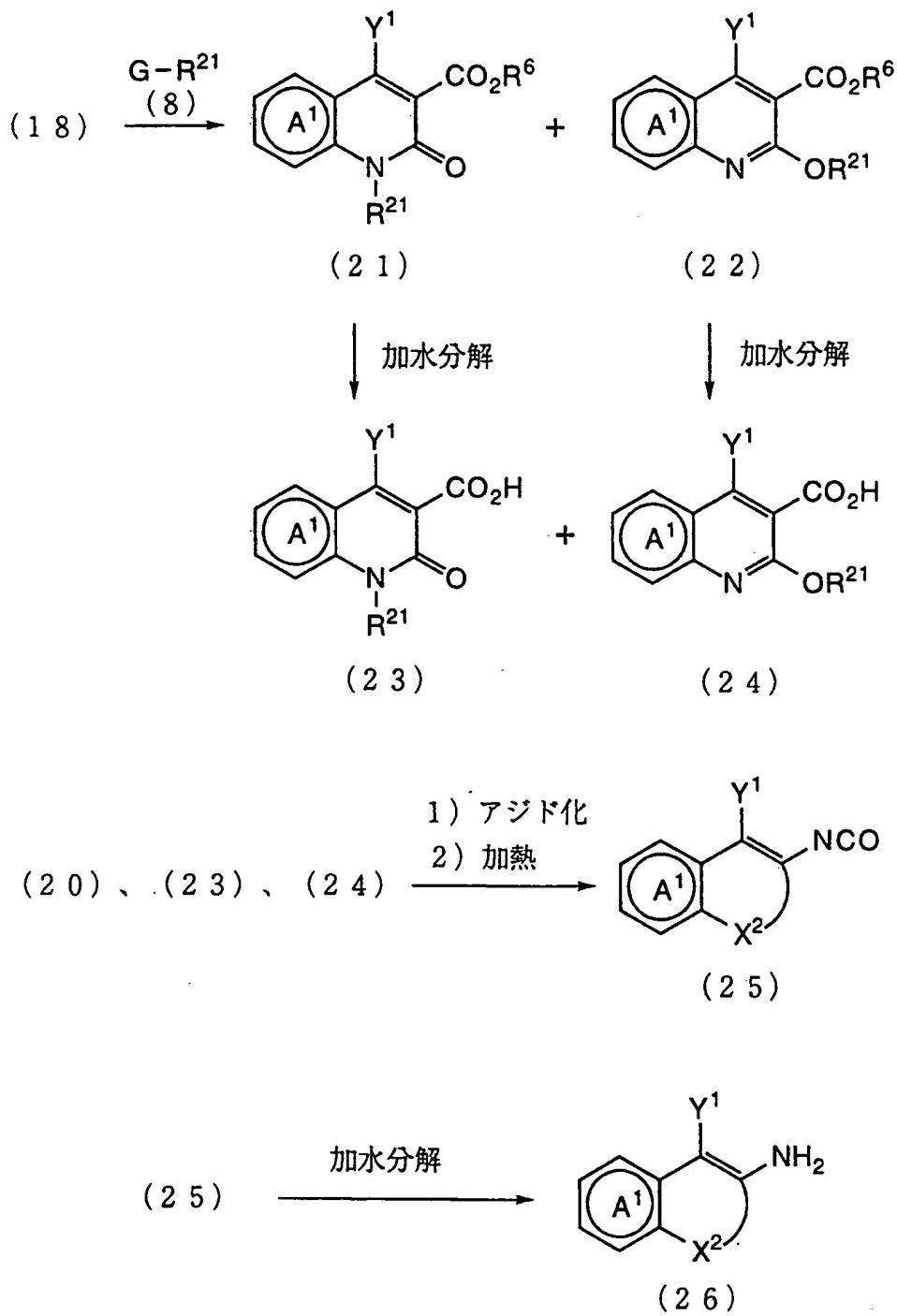
(式中、環A、L、X、Z、E、Q、G、M²、環A¹、L¹、X¹は前記の意味を表す。Q¹はQと同様な基を表すが、その置換基としてアミノ基、アルキルアミノ基、水酸基、カルボキシル基などの反応性基を有する場合はこれらは保護されているものとする)

一般式(12)で表される化合物を溶媒中、一般式(13)で表されるアルキル化試剤と反応させ、必要に応じて脱保護を行うことにより、一般式(14)で表される化合物を得ることができる。反応は通常溶媒中0℃～100℃、好ましくは室温～70℃にて塩基の存在下に行うことができる。溶媒としてはテトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル溶媒、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素溶媒、アセトン、2-ブタノン等のケトン溶媒、ジメチルホルムアミド等が用いることができ、塩基としては水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、トリエチルアミン等を用いることができる。炭酸カリウム、炭酸ナトリウムを用いる場合、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウムを加えることにより収率が向上することがある。Gで表される脱離基としては通常塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子またはp-トルエンスルホニルオキシ基等の芳香族スルホニルオキシ基が用いられる。

本発明化合物(1)またはその酸付加塩を合成するための原料化合物(2)あるいは(5)は、例えば以下に示す方法もしくはそれに準じた方法で合成することができる。

19





(式中、環A¹、Y¹、R²¹、Gは前記の意味を表し、R⁶は低級アルキル基を表し、X²は-NH-CO-、-NR²¹-CO-、または-N=C(OR²¹)-を表す)

一般式(15)で表される原料化合物は、文献記載の方法(例えば、J. Heterocyclic Chem., 26, 105~112, 1989)もしくはそれに準じた方法で合成することができる。R⁶で表わされる低級アルキル基としてはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル等の炭素原子数1~4のものが適している。

一般式(15)で表されるアミノケトン誘導体を溶媒中、-20℃~150℃、好ましくは0℃~120℃にて塩基の存在下一般式(16)で表される酸クロライドと反応させることにより一般式(17)で表されるアミド誘導体に導くことができる。溶媒としてはエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル溶媒、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒、ピリジン、ジメチルホルムアミド等が用いられる。塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等が用いられる。得られたアミド誘導体(17)を、ベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、0℃~200℃、好ましくは室温~170℃にて、0.1~3モル当量、好ましくは0.1~2モル当量の塩基を用いて閉環することにより化合物(18)を得ることができる。塩基としては、カリウムt-ブトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ピペリジン、トリエチルアミン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン(DBN)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(DBU)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)を用いることができる。また、化合物(18)は、化合物(15)と一般式(19)で表されるマロン酸ジエステル誘導体とを通常無溶媒で、ピペリジン、ピロリジン、トリエチルアミン、ピリジン、DBN、

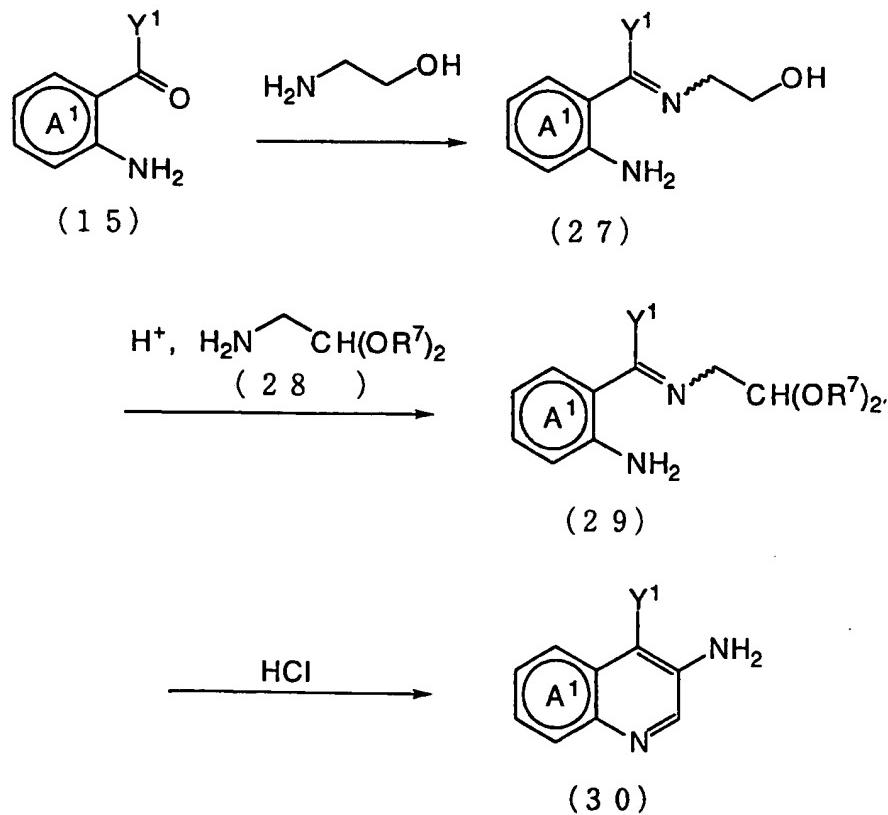
D B U、D A B C O等のアミン類、またはフッ化カリウム、フッ化テトラブチルアンモニウム等の存在下60～200℃にて加熱することによっても得ることができる。

一方、化合物(18)を溶媒中0℃～150℃、好ましくは室温～100℃にて塩基の存在下、一般式(8)で表されるアルキル化剤と反応させることにより、N-アルキル体(21)および／またはO-アルキル体(22)を得ることができる。溶媒としてはメタノール、エタノール等のアルコール溶媒、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル溶媒、アセトン、2-ブタノン等のケトン溶媒、ジメチルホルムアミド等が用いることができ、塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムt-ブロトキシド、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、トリエチルアミン等を用いることができる。Gで表される脱離基としては通常塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子またはp-トルエンスルホニルオキシ基等の芳香族スルホニルオキシ基が用いられる。本反応では通常化合物(21)と化合物(22)の混合物が生成するが、両者は再結晶あるいはクロマトグラフィーによりそれぞれ分離することができる。また、化合物(18)の種類、溶媒の種類、塩基の種類、反応温度等を選択することによって化合物(21)を優先的に得ることもできる。

化合物(18)、(21)および(22)の加水分解は公知の方法に従って行なうことができる。例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等の溶媒中、0℃～150℃、好ましくは0℃～100℃にて、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム等のアルカリまたはアルカリ土類金属の水酸化物を用いて行うことができる。一般式(20)、(23)および(24)表されるカルボン酸誘導体は公知の方法に従って一般式(25)で表されるイソシアネート誘導体に導くことができ、更に必要に応じて化

合物(25)から一般式(26)で表されるアミン誘導体に導くことができる。例えば、カルボン酸誘導体(20)、(23)および(24)を、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素またはN,N-ジメチルホルムアミドなどの溶媒中トリエチルアミン、N-メチルモルホリン等の塩基の存在下、0℃～150℃、好ましくは室温から120℃にて1～3モル当量のジフェニルホスホリルアジド(DPPA)等のアジド化剤を用いて酸アジド体とし、次いで通常生成した酸アジド体を単離することなく反応液をそのまま20～200℃、好ましくは30～150℃に加熱することにより、化合物(25)を得ることができる。更に、化合物(18)、(21)および(22)の加水分解と同様にして、化合物(25)を加水分解することにより化合物(26)を得ることができる。

化合物(5)の一部の化合物は例えば以下に示す方法もしくは、それに準じた方法でも合成することができる。



(式中、環A¹、Y¹は前記の意味を表す。R⁷はアルキル基を表す)

R⁷で表されるアルキル基としてはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル等の炭素原子数1～4のものが適している。

一般式(15)で表されるアミノケトン誘導体から、上記反応式で示されるとおりの薬学雑誌、93巻、1263頁(1973)に記載された方法またはそれに準じた方法に従つて、一般式(30)で表されるアミノナフチリジン誘導体を得ることができる。

本合成法で得られる本発明化合物及びその合成中間体は通常の方法で精製することができる。例えばカラムクロマトグラフィ、再結晶等で精製することができる。再結晶溶媒としては例えばメタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル溶媒、酢酸エチル等のエステル溶媒、トルエン等の芳香族溶媒、アセトン等のケトン類、ヘキサン等の炭化水素類またはこれらの混合溶媒等のなかから、化合物に応じて適宜選択することができる。

上記製法により得られる本発明化合物としては以下のものが挙げられる。

N-[1-メチル-4-{3-(4-ピリジルメトキシ)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N-[1-ベンジル-4-{3-(4-ピリジルメトキシ)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N-[1-シクロプロピルメチル-4-{3-(2-ジエチルアミノエトキシ)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N-[1-シクロプロピルメチル-4-{3-(4-ピリジルメトキシ)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,

6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N- [1-シクロペンチルメチル-4-{3-(4-ピリジルメトキシ)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル] -N' -(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N- [1-シクロヘキシルメチル-4-{3-(4-ピリジルメトキシ)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル] -N' -(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N- [1-エチル-4-{3-(4-ピリジルメトキシ)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル] -N' -(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N- [1-(2-フェニルエチル)-4-{3-(4-ピリジルメトキシ)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル] -N' -(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N- [1-プロピル-4-{3-(4-ピリジルメトキシ)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル] -N' -(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N- [1-(2-プロペニル)-4-{3-(4-ピリジルメトキシ)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル] -N' -(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N- [1-(2-メチル-2-プロペニル)-4-{3-(4-ピリジルメトキシ)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル] -N' -(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N- [1-イソプロピル-4-{3-(4-ピリジルメトキシ)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル] -N' -(2,6-ジイ

ソプロピルフェニル)ウレア。

N-[1-ブチル-4-[3-{2-(2-ピリジル)エトキシ]フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N-[1-ブチル-4-[3-{2-(3-ピリジル)エトキシ]フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N-[1-ブチル-4-[3-{2-(4-ピリジル)エトキシ]フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N-[1-ブチル-4-[3-{3-(2-ピリジル)プロポキシ]フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N-[1-ブチル-4-[3-{3-(3-ピリジル)プロポキシ]フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N-[1-ブチル-4-[3-{3-(4-ピリジル)プロポキシ]フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N-[1-ブチル-4-{3-(3-ジエチルアミノ-1-プロピニル)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N-[1-ブチル-4-{3-(3-ヒドロキシ-1-プロピニル)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-

ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N- [1-ブチル-4-{3-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N- [1-イソブチル-4-{3-(4-ピリジルメトキシ)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N- [1-(3-ブテニル)-4-{3-(4-ピリジルメトキシ)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N- [1-(3-メチル-2-ブテニル)-4-{3-(4-ピリジルメトキシ)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N- [1-ペンチル-4-{3-(4-ピリジルメトキシ)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N- [1-(4-ペンテニル)-4-{3-(4-ピリジルメトキシ)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N- [1-(4-ペンチニル)-4-{3-(4-ピリジルメトキシ)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N- [1-(4-メチルペンチル)-4-{3-(4-ピリジルメトキシ)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,

6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N-[1-ヘキシル-4-{3-(4-ピリジルメトキシ)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N-[1-オクチル-4-{3-(4-ピリジルメトキシ)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N-[1-デシル-4-{3-(4-ピリジルメトキシ)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N-[1-メチル-4-[3-{3-(4-フェニル-1-ピペラジニル)プロポキシ}フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(ブチル)ウレア。

N-[1-ベンジル-4-{3-(3-ピリジルメトキシ)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N-[1-ベンジル-4-[3-{2-(2-ピリジル)エトキシ}フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N-[1-ベンジル-4-[3-{2-(3-ピリジル)エトキシ}フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N-[1-ベンジル-4-[3-{2-(4-ピリジル)エトキシ}フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジ

イソプロピルフェニル)ウレア。

N-[1-ベンジル-4-[3-{2-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)エトキシ|フェニル]-1,2-ジヒドロー-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N-[1-ベンジル-4-[3-{3-(4-ピリジル)プロポキシ|フェニル]-1,2-ジヒドロー-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N-[1-ベンジル-4-[3-{3-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロポキシ|フェニル]-1,2-ジヒドロー-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N-[1-シクロヘキシルメチル-4-{3-(2-ジエチルアミノエトキシ)フェニル]-1,2-ジヒドロー-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N-[1-シクロヘキシルメチル-4-{3-(3-ピリジルメトキシ)フェニル]-1,2-ジヒドロー-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N-[1-シクロヘキシルメチル-4-[3-{3-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロポキシ|フェニル]-1,2-ジヒドロー-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。N-[1-(2-フェニルエチル)-4-{3-(2-ピリジルメトキシ)フェニル]-1,2-ジヒドロー-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N-[1-(2-フェニルエチル)-4-{3-(3-ピリジルメトキシ)フェニル]-1,2-ジヒドロー-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-(2,

6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N-[1-(2-フェニルエチル)-4-{3-[2-(3-ピリジル)エトキシ]フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N-[1-(2-フェニルエチル)-4-{3-(2-ジエチルアミノエトキシ)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N-[1-(2-フェニルエチル)-4-{3-(3-ジエチルアミノ-1-プロピニル)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N-[1-(2-フェニルエチル)-4-{3-(3-ジエチルアミノプロピル)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N-[1-(2-フェニルエチル)-4-{3-(3-ヒドロキシ-1-プロピニル)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N-[1-(2-フェニルエチル)-4-{3-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N-[1-(2-フェニルエチル)-4-{3-(2-ジエチルアミノエチルチオ)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N-[1-プロピル-4-{3-(2-ジエチルアミノエトキシ)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジ

イソプロピルフェニル)ウレア。

N- [1-プロピル-4-{3-(3-ピリジルメトキシ)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N- [1-プロピル-4-[3-{3-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロポキシ|フェニル}]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N- [1-(2-メチル-2-プロペニル)-4-{3-(2-ジエチルアミノエトキシ)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。N- [1-(2-メチル-2-プロペニル)-4-{3-(3-ピリジルメトキシ)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N- [1-(2-メチル-2-プロペニル)-4-[3-{3-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロポキシ|フェニル}]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N- [1-イソブチル-4-{3-(2-ジエチルアミノエトキシ)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N- [1-イソブチル-4-{3-(3-ピリジルメトキシ)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N- [1-イソブチル-4-[3-{3-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロポキシ|フェニル}]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-

イル] - N' -(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N- [1-(3-フェニルプロピル)-4-{3-(3-ピリジルメトキシ)フェニル} - 1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル] - N' -(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N- [1-(3-フェニルプロピル)-4-{3-(2-ピペリジノエトキシ)フェニル} - 1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル] - N' -(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N- [1-(3-フェニルプロピル)-4-{3-(2-モルホリノエトキシ)フェニル} - 1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル] - N' -(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N- [1-(3-フェニルプロピル)-4-[3-{3-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロポキシ}フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル] - N' -(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N- [1-(3-フェニルプロピル)-4-{3-(3-ジエチルアミノ-1-プロピニル)フェニル} - 1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル] - N' -(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N- [1-(3-フェニルプロピル)-4-{3-(3-ジエチルアミノプロピル)フェニル} - 1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル] - N' -(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N- [1-(3-フェニルプロピル)-4-{3-(3-ヒドロキシ-1-プロピニル)フェニル} - 1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル] - N' -(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N- [1-(3-フェニルプロピル)-4-{3-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル} - 1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル] - N' -

(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N- [1-(3-フェニルプロピル)-4-{3-(2-ジエチルアミノエチルチオ)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル] -N' -(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N- [1-(3-アセチルアミノプロピル)-4-{3-(3-ピリジルメトキシ)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル] -N' -(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N- [1-(3-アセチルアミノプロピル)-4-{3-(2-ジエチルアミノエトキシ)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル] -N' -(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N- [1-(3-アセチルアミノプロピル)-4-{3-(2-ピペリジノエトキシ)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル] -N' -(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N- [1-(3-アセチルアミノプロピル)-4-{3-(3-ジエチルアミノ-1-プロピニル)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル] -N' -(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N- [1-(3-アセチルアミノプロピル)-4-{3-(3-ジエチルアミノプロピル)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル] -N' -(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N- [1-(3-アセチルアミノプロピル)-4-{3-(3-ヒドロキシ-1-プロピニル)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル] -N' -(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N- [1-(3-アセチルアミノプロピル)-4-{3-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル] -

N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N-[1-(3-ヒドロキシプロピル)-4-{3-(2-ピリジルメトキシ)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N-[1-(3-ヒドロキシプロピル)-4-{3-(3-ピリジルメトキシ)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N-[1-(3-ヒドロキシプロピル)-4-{3-(2-ジエチルアミノエトキシ)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N-[1-(3-ヒドロキシプロピル)-4-{3-(3-ジエチルアミノプロポキシ)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N-[1-(3-ヒドロキシプロピル)-4-{3-(3-ピペリジノプロポキシ)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N-[1-(3-ヒドロキシプロピル)-4-[3-{3-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロポキシ}フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N-[1-(3-ヒドロキシプロピル)-4-{3-(3-ジエチルアミノ-1-プロピニル)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N-[1-(3-ヒドロキシプロピル)-4-{3-(3-ジエチルアミノプロピル)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-

N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N-[1-(3-ヒドロキシプロピル)-4-{3-(3-ヒドロキシ-1-プロピニル)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N-[1-(3-ヒドロキシプロピル)-4-{3-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N-[1-(3-ブテニル)-4-{3-(2-ジエチルアミノエトキシ)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N-[1-(3-ブテニル)-4-{3-(3-ピリジルメトキシ)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N-[1-(3-ブテニル)-4-[3-{3-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)ロポキシ}フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N-[1-(3-メチル-2-ブテニル)-4-{3-(2-ジエチルアミノエトキシ)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N-[1-(3-メチル-2-ブテニル)-4-{3-(3-ピリジルメトキシ)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N-[1-(3-メチル-2-ブテニル)-4-[3-{3-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)ロポキシ}フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

フチリジン-3-イル) -N' -(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N- [1-(3-メチルブチル)-4-{3-(2-ピリジルメトキシ)フェニル} -
1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル] -N' -(2,6
-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N- [1-(3-メチルブチル)-4-{3-(3-ピリジルメトキシ)フェニル} -
1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル] -N' -(2,6
-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N- [1-(3-メチルブチル)-4-{3-(2-ジエチルアミノエトキシ)フェニ
ル} -1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル] -N' -
(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N- [1-(3-メチルブチル)-4-{3-(2-ピペリジノエトキシ)フェニル}
-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル] -N' -(2,
6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N- [1-(3-メチルブチル)-4-{3-(2-モルホリノエトキシ)フェニル}
-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル] -N' -(2,
6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N- [1-(3-メチルブチル)-4-{3-(3-ジエチルアミノプロポキシ)フェ
ニル} -1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル] -N'
(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N- [1-(3-メチルブチル)-4-{3-(3-ピペリジノプロポキシ)フェニ
ル} -1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル] -N' -
(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N- [1-(3-メチルブチル)-4-[3-{3-(1,2,4-トリアゾール-1-
イル)プロポキシ} フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジ

ン-3-イル] -N' -(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N- [1-(3-メチルブチル)-4-{3-(3-ジエチルアミノ-1-プロピニル)フェニル} -1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル] -N' -(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N- [1-(3-メチルブチル)-4-{3-(3-ジエチルアミノプロピル)フェニル} -1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル] -N' -(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N- [1-(3-メチルブチル)-4-{3-(3-ヒドロキシ-1-プロピニル)フェニル} -1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル] -N' -(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N- [1-(3-メチルブチル)-4-{3-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル} -1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル] -N' -(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N- [1-(3-メチルブチル)-4-{3-(2-ジエチルアミノエチルチオ)フェニル} -1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル] -N' -(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N- [1-(4-ペンテニル)-4-{3-(2-ピリジルメトキシ)フェニル} -1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル] -N' -(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N- [1-(4-ペンテニル)-4-{3-(3-ピリジルメトキシ)フェニル} -1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル] -N' -(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N- [1-(4-ペンテニル)-4-{3-(2-ジエチルアミノエトキシ)フェニル} -1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル] -N' -

(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N- [1-(4-ペンテニル)-4-{3-(2-ピペリジノエトキシ)フェニル} - 1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル] - N' -(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N- [1-(4-ペンテニル)-4-{3-(2-(1-ピロリジニル)エトキシ)フェニル} - 1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル] - N' -(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N- [1-(4-ペンテニル)-4-{3-(2-モルホリノエトキシ)フェニル} - 1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル] - N' -(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N- [1-(4-ペンテニル)-4-{3-(3-ジメチルアミノプロポキシ)フェニル} - 1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル] - N' -(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N- [1-(4-ペンテニル)-4-{3-(3-ジエチルアミノプロポキシ)フェニル} - 1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル] - N' -(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N- [1-(4-ペンテニル)-4-{3-(3-ピペリジノプロポキシ)フェニル} - 1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル] - N' -(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N- [1-(4-ペンテニル)-4-[3-{3-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロポキシ} フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル] - N' -(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N- [1-(4-ペンテニル)-4-{3-(3-ジエチルアミノ-1-プロピニル)フェニル} - 1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル] -

N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N-[1-(4-ペンテニル)-4-{3-(3-ジエチルアミノプロピル)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N-[1-(4-ペンテニル)-4-{3-(3-ヒドロキシ-1-プロピニル)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N-[1-(4-ペンテニル)-4-{3-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N-[1-(4-ペンテニル)-4-{3-(2-ジエチルアミノエチルチオ)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N-[1-(4-ペンチニル)-4-{3-(2-ジエチルアミノエトキシ)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N-[1-(4-ペンチニル)-4-{3-(3-ピリジルメトキシ)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N-[1-(4-ペンチニル)-4-[3-{3-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロポキシ}フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N-[1-(4-メチルペンチル)-4-{3-(2-ジエチルアミノエトキシ)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'

-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N-[1-(4-メチルベンチル)-4-[3-(3-ピリジルメトキシ)フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル] -N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N-[1-(4-メチルベンチル)-4-[3-[3-(4-ピリジル)プロポキシ]フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル] -N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N-[1-(4-メチルベンチル)-4-[3-[3-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロポキシ]フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル] -N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N-[1-メチル-4-[3-[3-(1-ピロリジニル)-1-プロピニル]フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル] -N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア

N-[1-(2-ピリジルメチル)-4-[3-[3-(1-ピロリジニル)-1-プロピニル]フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル] -N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア

N-[1-(3-ピリジルメチル)-4-[3-[3-(1-ピロリジニル)-1-プロピニル]フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル] -N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア

N-[1-(4-ピリジルメチル)-4-[3-[3-(1-ピロリジニル)-1-プロピニル]フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル] -N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア

N-[1-エチル-4-[3-[3-(1-ピロリジニル)-1-プロピニル]フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル] -N'-(

2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア

N-[1-プロピル-4-[3-{3-(1-ピロリジニル)-1-プロピニル}フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア N-[1-イソブチル-4-[3-{3-(1-ピロリジニル)-1-プロピニル}フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア

N-[1-ペンチル-4-[3-{3-(1-ピロリジニル)-1-プロピニル}フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア

N-[1-(3-アセチルアミノプロピル)-4-[3-{3-(1-ピロリジニル)-1-プロピニル}フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア

N-[1-(3-ヒドロキシプロピル)-4-[3-{3-(1-ピロリジニル)-1-プロピニル}フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア

発明を実施するための最良の形態

以下に参考例、実施例により本発明を更に詳細に説明するが本発明を何ら限定するものではない。

参考例 1

4-(2-クロロフェニル)-1,2-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸の合成



(a) エチル 4-(2-クロロフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレートの合成

2-アミノ-3-(2-クロロベンゾイル)ピリジン3.91g(16.8mmol)、ジエチルマロネート4.04g(25.2mmol)及びピリジン0.33g(4.2 mmol)の混合物を約170℃にて5時間加熱した。放冷後、析出した結晶をエタノールで再結晶して、標題化合物を4.73g(14.4mmol)無色結晶として得た。

m.p. 218-221°C

¹H-NMR δ (CDCl₃) 11.53(1H, brs)、8.76(1H, dd, J=5.0Hz, 1.32Hz)、7.26~7.57(5H, m)、7.17(1H, dd, J=7.9Hz, 5.0Hz)、4.04~4.17(2H, m)、0.97(3H, t, J=7.0Hz)

IR(KBr) 1739, 1667, 1613, 1568, 1466, 1425, 1375cm⁻¹

(b) エチル 1-メチル-4-(2-クロロフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレートの合成

エチル 4-(2-クロロフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレート4.50(13.7mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド50ml溶液に水素化ナトリウム(60%油性)547mg(13.7mg)を室温にて加え、0.5時間攪拌した。ヨウ化メチル1.9g(13.7mmol)を0°C~5°Cにて加え、同温度で0.5時間、室温にて5時間攪拌後、水に空け酢酸エチルで抽出した。水洗、飽和食塩水洗し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥後減圧下で濃縮して標題化合物を4.60g

(13.4mmol)得、精製することなく次反応に供した。

¹H-NMR δ (CDCl₃) 8.65(1H, dd, J=4.6Hz, 1.7Hz)、7.29~7.56(5H, m)、7.10~7.15(1H, m)、4.07~4.13(2H, m)、3.92(3H, s)、0.98(3H, t, J=7.0Hz)

(c) 1-メチル-4-(2-クロロフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸の合成

エチル 1-メチル-4-(2-クロロフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレート 4.6g(13.4mmol)のエタノール 20ml溶液に水酸化ナトリウム2.1g(52.5mmol)を加え0.5時間加熱還流した。水で希釈後、2N塩酸水溶液でpH4となし、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水洗し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥後、減圧下濃縮した。析出した結晶を酢酸エチルで再結晶して、標題化合物を3.52g(11.2mmol)無色結晶として得た。

mp 178~180℃

¹H-NMR δ (CDCl₃) 8.80(1H, dd, J=4.6Hz, 2.0Hz)、7.39~7.57(4H, m)、7.24~7.29(1H, dd, J=7.9Hz, 4.6Hz)、7.11(1H, dd, J=7.9Hz, 2.0Hz)、4.07(3H, s)

IR(KBr) 1747, 1612, 1576, 1472, 1446, 1342cm⁻¹

参考例2

4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸の合成

参考例1と同様にして合成した。

¹H-NMR δ (CDCl₃) 8.84(1H, d, J=3.0Hz)、7.69(1H, d, J=8.2Hz)、7.46(1H, dd, J=7.9Hz, 7.9Hz)、7.28~7.33(1H, m)、7.05(1H, dd, J=8.3Hz, 1.7Hz)、6.73~6.80(2H, m)、3.84(3H, s)

参考例3

1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸の合成

参考例1と同様にして合成した。

¹H-NMR δ (CDCl₃) 8.76(1H, dd, J=4.6Hz, 2.0Hz)、7.65(1H, dd, J=7.9Hz, 2.0Hz)、7.43(1H, dd, J=7.9Hz, 7.9Hz)、7.22(1H, dd, J=7.9Hz, 4.6Hz)、7.02(1H, dd, J=7.6Hz, 1.6Hz)、6.70~6.78(2H, m)、4.68~4.74(2H, m)、3.82(3H, s)、1.77~1.88(2H, m)、1.45~1.59(2H, m)、1.03(3H, t, J=7.3Hz)

参考例4

1-ペンチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸の合成

参考例1と同様にして合成した。

¹H-NMR δ (CDCl₃) 8.76(1H, dd, J=4.6Hz, 1.7Hz)、7.64(1H, dd, J=8.3Hz, 1.7Hz)、7.42(1H, dd, J=7.9Hz, 7.9Hz)、7.22(1H, dd, J=8.3Hz, 4.6Hz)、7.02(1H, dd, J=7.9Hz, 2.3Hz)、6.73(1H, d, J=7.9Hz)、6.71(1H, s)、4.70(2H, t, J=7.6Hz)、1.84(2H, br)、1.46(4H, br)、0.95(3H, t, J=6.9Hz)

参考例5

1-(3-メチルブチル)-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸の合成

参考例1と同様にして合成した。

¹H-NMR δ (CDCl₃) 8.76(1H, dd, J=4.6Hz, 2.0Hz)、7.64(1H, dd, J=8.3Hz, 2.0Hz)、7.42(1H, dd, J=7.9Hz, 7.9Hz)、7.22(1H, dd, J=8.3Hz, 4.6Hz)、7.02(1H, dd, J=8.3Hz, 2.0Hz)、6.76(1H, d, J=7.6Hz)、6.71(1H, d, J=2.0Hz)、4.73(2H, t, J=7.9Hz)、3.82(3H, s)、1.67~1.84(3H, m)、1.06(6H, d, J=6.6Hz)

参考例 6

1-(3-ペンジルオキシプロピル)-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸の合成

参考例 1 と同様にして合成した。

¹H-NMR δ (CDCl₃) 8.74(1H, dd, J=4.6Hz, 1.7Hz)、7.62(1H, dd, J=7.9Hz, 1.7Hz)、7.43(1H, dd, J=7.9Hz, 7.9Hz)、7.20~7.37(5H, m)、7.21(1H, dd, J=7.9Hz, 4.6Hz)、7.02(1H, dd, J=7.9Hz, 2.6Hz)、6.60~6.75(2H, m)、4.87(2H, t, J=7.3Hz)、4.51(2H, s)、3.82(3H, s)、3.69(2H, t, J=5.9Hz)、2.19(2H, dd, J=7.3Hz, 5.9Hz)

参考例 7

1-ブチル-4-(3-プロモフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸の合成

参考例 1 と同様にして合成した。

¹H-NMR δ (CD₃Cl₃) 8.78(1H, dd, J=4.6Hz, 1.7Hz)、7.56~7.64(2H, m)、7.39(1H, dd, J=7.9Hz, 7.9Hz)、7.33(1H, dd, J=2.0Hz, 1.7Hz)、7.23~7.28(1H, m)、7.13(1H, d, J=7.6Hz)、4.72(2H, t, J=7.6Hz)、1.77~1.88(2H, m)、1.45~1.58(2H, m)、1.03(3H, t, J=7.3Hz).

参考例 8

1-ブチル-4-(4-プロモフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸の合成

参考例 1 と同様にして合成した。

m p 158-160℃

参考例 9

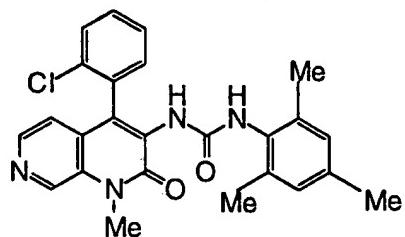
1-ブチル-4-(3-フルオロフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸の合成

参考例1と同様にして合成した。

¹H-NMR δ (DMSO-d₆) 13.28(1H, brs)、8.71(1H, dd, J=4.6Hz, 1.7Hz)、7.56~7.64(2H, m)、7.21~7.40(4H, m)、4.47(2H, t, J=7.3Hz)、1.69(2H, m)、1.39(2H, m)、0.96(3H, t, J=7.3Hz).

参考例10

N-[1-メチル-4-(2-クロロフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,7-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,4,6-トリメチルフェニル)ウレアの合成



1-メチル-4-(2-クロロフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,7-ナフチリジン-3-カルボン酸 315mg(1mmol)、ジフェニルホスフォリルアシド 330mg(1.2mmol)及びトリエチルアミン 101mg(1mmol)のジメチルホルムアミド(DMF) 5ml溶液を室温にて0.5時間攪拌後、80~90℃にて0.5時間攪拌した。放冷後2,4,6-トリメチルアニリン 162mg(1.2mmol)を加え室温にて0.5時間、80~90℃にて2時間攪拌した。放冷後、酢酸エチルで希釈し、水洗、飽和食塩水洗し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、減圧下濃縮した。得られた固体をエタノールで再結晶して、標題化合物を 350mg(0.78mmol)無色結晶として得た。

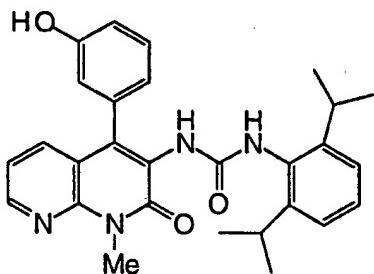
mp 222–224°C

¹H-NMR δ (CDCl₃) 8.83(1H, s)、8.36(1H, d, J=5.3Hz)、7.50~7.54(1H, m)、7.38~7.43(3H, m)、7.02(1H, d, J=5.3Hz)、6.93(1H, brs)、6.62(0.5H, br)、5.68(0.5H, br)、3.86(3H, brs)、2.27(6H, brs)、2.05(3H, brs)

IR(KBr) 1658, 1638, 1545, 1432cm⁻¹

参考例 1 1

N-(1-メチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル)-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

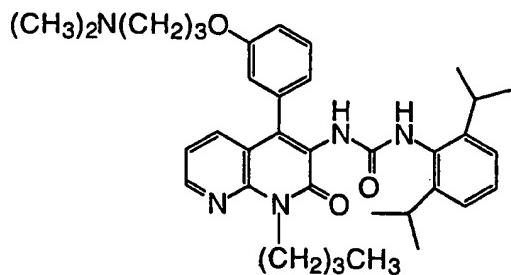


N-[1-メチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア 1310mg(2.7mmol)の塩化メチレン 20ml 溶液に、0°Cにて三臭化ホウ素 1.7g(6.75mmol)を滴下し、6時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に空け、塩化メチレンで抽出した。水洗、飽和食塩水洗し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。減圧下濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(3%メタノール/クロロホルム)で精製し、ジエチルエーテル/ヘキサンで結晶化して、標題化合物を 830mg(1.76mmol)無色粉末として得た。

mp 152–155°C

参考例 1 2

N-[1-ブチル-4-[3-(3-ジメチルアミノプロポキシ)フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成



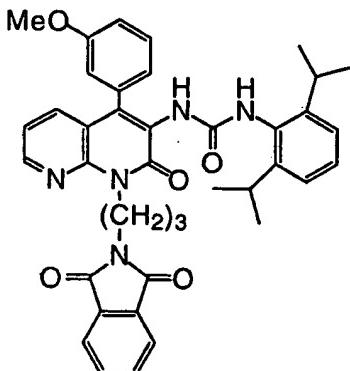
N-[1-ブチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア 200mg(0.4mmol)、炭酸カリウム 166mg(1.2mmol)、ヨウ化ナトリウム 5mgのDMF 10ml懸濁液に、室温にて3-ジメチルアミノプロピルクロライド塩酸塩 63mgを加え、60~70℃にて10時間攪拌した。放冷後、水に空け、酢酸エチルで抽出し、水洗、飽和食塩水洗し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。減圧下濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(10%メタノール/クロロホルム)で精製して、標題化合物を 88mg(0.15mmol)得た。

¹H-NMR δ(DMSO-d₆) 8.59(1H, d, J=3.3Hz)、7.76(1H, s)、7.74(1H, s)、7.61(1H, d, J=6.6Hz)、7.38(1H, dd, J=7.6Hz, 7.6Hz)、7.12~7.26(2H, m)、6.98~7.04(3H, m)、6.85~6.91(2H, m)、4.52(2H, br)、3.99(2H, brt, J=6.9Hz)、2.85~2.95(2H, m)、2.38(2H, t, J=6.9Hz)、1.82~1.91(2H, m)、1.65~1.75(2H, m)、1.37~1.47(2H, m)、0.95~1.00(15H, m)

参考例 1 3

N-[1-(3-フタルイミドプロピル)-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジ

イソプロピルフェニル)ウレアの合成

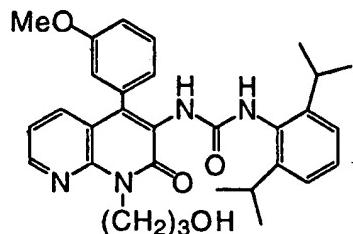


N-[4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア 200 mg(0.43 mmol)、N-(3-プロモプロピル)フタルイミド 133 mg(0.50 mmol) のDMF 10 ml溶液に炭酸カリウム 114 mg(0.83 mmol)を加え、50~60℃にて1時間攪拌した。放冷後、水に空け、酢酸エチルで抽出し、水洗、飽和食塩水洗し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。減圧下濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1~3%メタノール/クロロホルム)で精製しヘキサンで結晶化して標題化合物を 229 mg(0.35 mmol)得た。

¹H-NMR δ (CD₃OD) 8.40(1H, dd, J=4.6Hz, 1.7Hz)、7.78~7.96(4H, m)、7.72(1H, dd, J=7.9Hz, 1.7Hz)、7.48(1H, dd, J=8.2Hz, 7.9Hz)、7.04~7.27(5H, m)、6.937.02(2H, m)、4.66~4.78(2H, m)、3.90(2H, t, J=6.9Hz)、3.87(3H, s)、3.02(2H, sept, J=6.6Hz)、2.17~2.35(2H, m)、1.13(12H, brd, J=6.6Hz)

参考例 14

N-[1-(3-ヒドロキシプロピル)-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

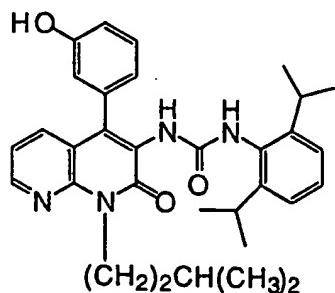


N-[1-(3-ベンジルオキシプロピル)-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア 1.31g(2.12mmol)のエタノール 8.0ml 溶液に、10%パラジウム炭素 150mgを加え水素雰囲気下、室温にて3時間攪拌した。12N塩酸 1mlを加え、更に2時間水素雰囲気下、室温にて3時間攪拌した。セライト濾過し、減圧下濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1~3%メタノール/クロロホルム)で精製して表題化合物を 1.12g(2.12mmol)得た。

¹H-NMR δ (CD₃OD) 8.65(1H, dd, J=4.6Hz, 1.7Hz)、7.79(1H, dd, J=7.9Hz, 1.7Hz)、7.49(1H, dd, J=8.2Hz, 8.2Hz)、7.05~7.35(5H, m)、6.95~7.04(2H, m)、4.79(2H, t, J=7.3Hz)、3.87(3H, s)、3.71(2H, t, J=6.3Hz)、3.03(2H, sept, J=6.3Hz)、2.10(2H, m)、1.15(12H, brd, J=6.3Hz)

実施例 1

N-[1-(3-メチルブチル)-4-(3-ヒドロキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

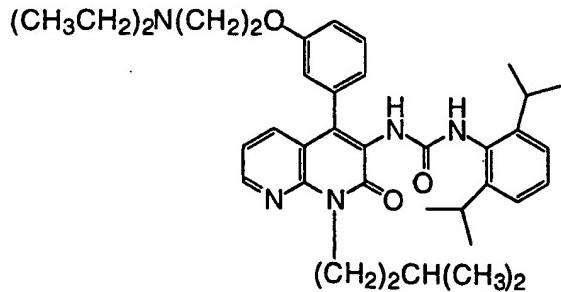


参考例 1 1 と同様にして、N - [1 - (3 - メチルブチル) - 4 - (3 - メトキシフェニル) - 1 , 2 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル] - N' - (2 , 6 - ジイソプロピルフェニル)ウレアから表題化合物を合成した。

¹H-NMR δ (DMSO-d₆) 9.52(1H, s)、7.71(1H, d, J=6.3Hz)、7.43(1H, dd, J=8.3Hz, 7.9Hz)、7.71(2H, brs)、7.63(1H, dd, J=7.9Hz, 1.7Hz)、7.23 ~ 7.30(2H, m)、7.15(1H, t, J=7.3Hz)、7.04(2H, d, J=7.3Hz)、6.85(1H, dd, J=7.9Hz, 1.7Hz)、6.72~6.77(3H, m)、4.54(2H, t, J=7.3Hz)、2.95(2H, sept, J=6.6Hz)、1.59~1.74(3H, m)、0.99~1.05(18H, m).

実施例 2

N - [1 - (3 - メチルブチル) - 4 - |3 - (2 - ジエチルアミノエトキシ)フェニル| - 1 , 2 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル] - N' - (2 , 6 - ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成



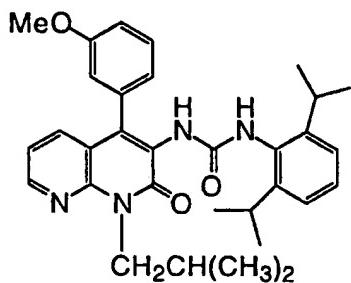
参考例 1 2 と同様にして、N - [1 - (3 - メチルブチル) - 4 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 , 2 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル] - N' - (2 , 6 - ジイソプロピルフェニル)ウレアと 2 - ジエチルアミノエチルクロライド塩酸塩から表題化合物を合成した。

¹H-NMR δ (CD₃OD) 8.59(1H, brs)、7.71(1H, d, J=6.3Hz)、7.43(1H, dd, J=8.3Hz, 7.9Hz)、7.05 ~7.20(5H, m)、6.97(2H, brs)、4.64(2H, m)、4.13(2H,

m)、2.90~3.01(4H, m)、2.63~2.69(2H, m)、1.69~1.80(3H, m)、1.03~1.11(24H, m).

実施例 3

N-[1-イソブチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

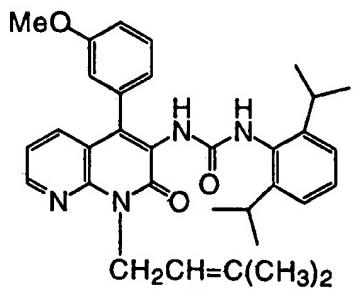


N-[4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア 100 mg(0.21 mmol)のDMF 5ml溶液に炭酸カリウム 1.39 g(10.1 mmol)ヨウ化カリウム 1.0 mg(0.07 mmol)、1-ブロモ-2-メチルプロパン 5.8 mg(0.43 mmol)を加え、室温で5時間攪拌した。水に空け、酢酸エチルで抽出し、水洗、飽和食塩水洗し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。減圧下濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1~3%メタノール/クロロホルム)で精製して標題化合物を 71 mg(0.13 mmol)得た。

¹H-NMR δ (CD₃OD) 8.61(1H, dd, J=4.6Hz, 1.7Hz)、7.76(1H, dd, J=7.9Hz, 1.7Hz)、7.49(1H, dd, J=8.3Hz, 8.2Hz)、6.93 ~7.30(7H, m)、4.56(2H, d, J=7.6Hz)、3.87(3H, s)、2.90~3.10(2H, m)、2.30~2.52(1H, m)、1.15(12H, d, J=6.6Hz)、1.03(6H, d, J=6.6Hz).

実施例 4

N-[1-(3-メチル-2-ブテニル)-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

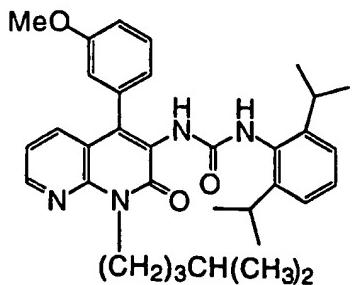


実施例3と同様にして、N-[4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアと4-ブロモ-2-メチル-2-ブテンから表題化合物を合成した。

¹H-NMR δ (CD₃OD) 8.63(1H, dd, J=4.3Hz, 1.7Hz)、7.75(1H, dd, J=7.9Hz, 1.7Hz)、7.49(1H, dd, J=8.6Hz, 7.9Hz)、6.90 ~7.30(7H, m)、5.36~5.50(1H, m)、5.26~5.36(2H, m)、3.87(3H, s)、2.95~3.15(2H, m)、2.01(3H, s)、1.75(3H, s)、1.15(12H, d, J=6.6Hz).

実施例5

N-[1-(4-メチルペンチル)-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成



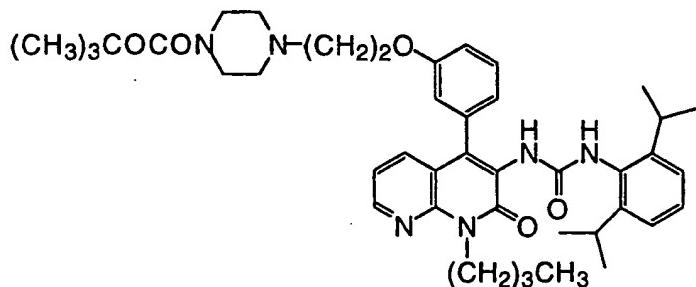
実施例 3 と同様にして、N - [4 - (3 - メトキシフェニル) - 1 , 2 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル] - N' - (2 , 6 - ジイソプロピルフェニル)ウレアと 1 - プロモ - 4 - メチルペンタンから表題化合物を合成した。

¹H-NMR δ (CD₃OD) 8.63(1H, dd, J=4.6Hz, 1.7Hz)、7.75(1H, dd, J=8.2Hz, 1.9Hz)、7.48(1H, dd, J=8.2Hz, 7.9Hz)、6.90 ~ 7.30(7H, m)、4.53~4.70(2H, m)、3.87(3H, s)、2.90~3.10(2H, m)、1.76~1.95(2H, m)、1.60~1.75(1H, m)、1.30~1.50(2H, m)、1.15(12H, d, J=6.3Hz)、0.97(6H, d, J=6.6Hz).

実施例 6

N - [1 - プチル - 4 - [3 - {2 - (1 - ピペラジニル)エトキシ] フェニル] - 1 , 2 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル] - N' - (2 , 6 - ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

(a) N - [1 - プチル - 4 - [3 - {2 - (4 - t e r t - プトキシカルボニル - 1 - ピペラジニル)エトキシ] フェニル] - 1 , 2 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル] - N' - (2 , 6 - ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

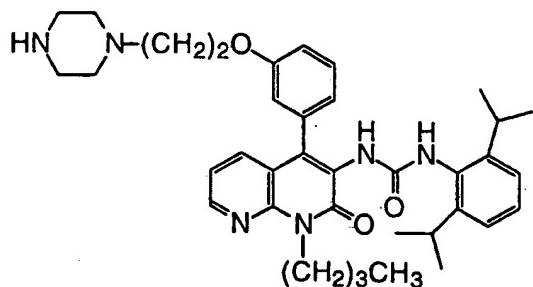


参考例 12 と同様にして、N - [4 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 , 2 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル] - N' - (2 , 6 - ジイソブ

ロピルフェニル)ウレアと 1-tert-ブトキシカルボニル-4-(2-クロロエチル)ピペラジンから表題化合物を合成した。

¹H-NMR δ (CD₃OD) 8.63(1H, dd, J=4.6Hz, 1.7Hz)、7.75(1H, dd, J=7.9Hz, 1.7Hz)、7.47(1H, dd, J=8.2Hz, 7.9Hz)、7.04~7.30(5H, m)、6.93~7.04(2H, m)、4.60~4.73(2H, m)、4.05~4.10(2H, m)、3.38~3.53(4H, m)、2.92~3.10(2H, m)、2.55~2.68(2H, m)、2.36~2.54(4H, m)、1.95~2.10(2H, m)、1.70~1.90(2H, m)、1.45~1.62(2H, m)、1.49(9H, s)、1.15(12H, d, J=6.6Hz)、1.05(3H, t, J=7.3Hz).

(b) N-[1-ブチル-4-[3-[2-(1-ピペラジニル)エトキシ]フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成



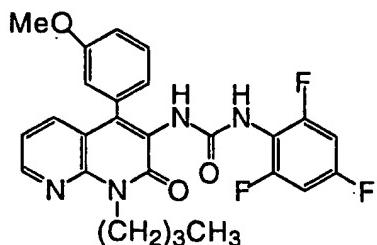
N-[1-ブチル-4-[3-[2-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)エトキシ]フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア 2.6 mg (0.035 mmol) の塩化メチレン 5 ml 溶液にトリフルオロ酢酸 1 ml (1.3 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去後、残渣に 5% アンモニア水 5.0 ml を加え、酢酸エチルで抽出し、水洗、飽和食塩水洗し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。減圧下濃縮後、薄層クロマトグラフィー (20% メタノール / クロロホ

ルム)で精製して標題化合物を 1.3 mg(0.20 mmol)得た。

¹H-NMR δ (CD₃OD) 8.65(1H, dd, J=4.6Hz, 1.7Hz)、7.76(1H, dd, J=7.9Hz, 1.7Hz)、7.48(1H, dd, J=8.3Hz, 8.2Hz)、7.17 ~7.30(2H, m)、7.04~7.16(3H, m)、6.95~7.02(2H, m)、4.60~4.73(2H, m)、4.00~4.18(2H, m)、2.98~3.10(2H, m)、2.85~2.97(4H, m)、2.40~2.68(7H, m)、1.96~2.13(2H, m)、1.72~1.92(2H, m)、1.46~1.64(2H, m)、1.15(12H, brd, J=6.6Hz)、1.06(3H, t, J=7.3Hz).

実施例 7

N-[1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,4,6-トリフルオロフェニル)ウレアの合成

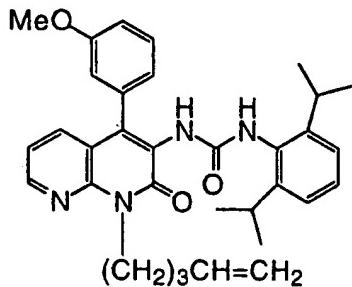


参考例 10 と同様にして、1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸と2,4,6-トリフルオロアニリンから表題化合物を合成した。

mp 189~190 °C

実施例 8

N-[1-(4-ペントニル)-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

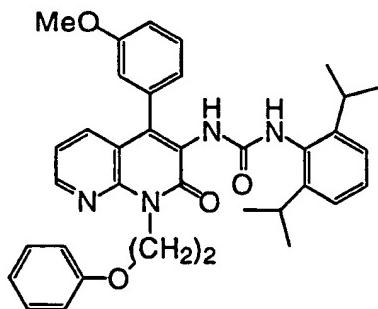


実施例 3 と同様にして、N - [4 - (3 - メトキシフェニル) - 1 , 2 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル] - N' - (2 , 6 - ジイソプロピルフェニル)ウレアと 5 - プロモ - 1 - ペンテンから表題化合物を合成した。

¹H-NMR δ (CD₃OD) 8.64(1H, dd, J=4.6Hz, 1.7Hz)、7.77(1H, dd, J=8.3Hz, 2.0Hz)、7.49(1H, dd, J=8.3Hz, 7.9Hz)、7.05 ~7.30(5H, m)、6.95~7.02(2H, m)、5.85~6.05(1H, m)、5.08~5.20(1H, m)、4.96~5.09(1H, m)、4.63~4.75(2H, m)、3.87(3H, s)、2.59~3.13(2H, m)、2.16~2.37(2H, m)、1.82~2.05(2H, m)、1.15(12H, brd, J=5.9Hz).

実施例 9

N - [1 - (2 - フェノキシエチル) - 4 - (3 - メトキシフェニル) - 1 , 2 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル] - N' - (2 , 6 - ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成



N - [4 - (3 - メトキシフェニル) - 1 , 2 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1 , 8 - ナ

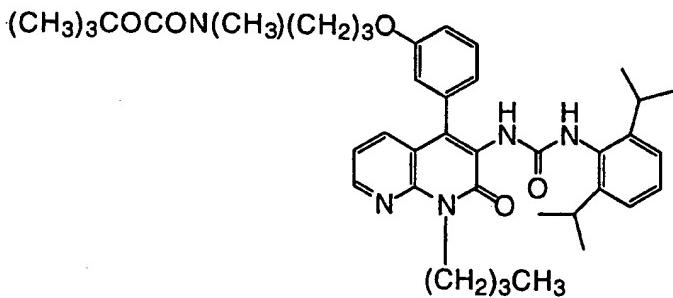
フチリジン-3-イル] -N' -(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア 500 mg(1.06 mmol)のDMF 10 ml溶液に、 β -ブロモフェネトール 256 mg(1.28 mmol)、炭酸カリウム 441 mg(3.19 mmol)を加え、40~50°Cにて10時間攪拌した。放冷後、水に空け、酢酸エチルで抽出し、水洗、飽和食塩水洗し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。減圧下濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1~3%メタノール/クロロホルム)で精製し、エーテルで結晶化して標題化合物を 446 mg(0.77 mmol)無色結晶として得た。

m p 168~169.5°C

実施例 10

N-[1-ブチル-4-[3-(3-メチルアミノプロポキシ)フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル] -N' -(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

(a) N-[1-ブチル-4-[3-(N-tert-ブトキカルボニル-N-メチルアミノ)プロポキシ]フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル] -N' -(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

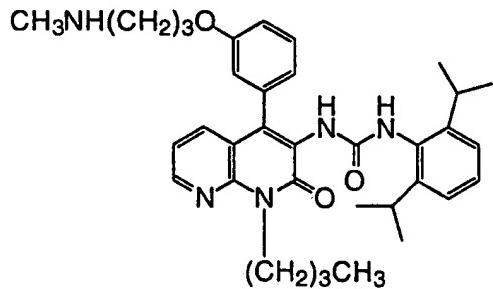


参考例 12 と同様にして、N-[4-(3-ヒドロキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル] -N' -(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアと(N-tert-ブトキカルボニル-N-メチルアミノ

)プロピルイオダイドから表題化合物を合成した。

¹H-NMR δ (CD₃OD) 8.64(1H, dd, J=4.6Hz, 1.7Hz)、7.70 ~7.80(1H, m)、7.48(1H, dd, J=8.3Hz, 7.9Hz)、7.16 ~7.18(2H, m)、7.04~7.16(3H, m)、6.97~7.03(2H, m)、4.60~4.73(2H, m)、3.98~4.13(2H, m)、3.40~3.55(2H, m)、2.95~3.11(2H, m)、2.90(3H, m)、1.97~2.12(2H, m)、1.73~1.90(2H, m)、1.45~1.60(2H, m)、1.45(9H, s)、1.15(12H, d, J=6.6Hz)、1.06(3H, t, J=7.6Hz).

(b) N-[1-ブチル-4-[3-(3-メチルアミノプロポキシ)フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成



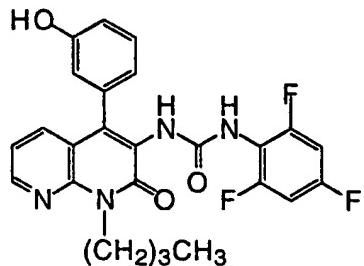
実施例 6 (b)と同様にしてN-[1-ブチル-4-[3-(N-tert-butylsilylcarbamoyloxy)プロポキシ]フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアから表題化合物を合成した。

¹H-NMR δ (DMSO-d₆) 8.61(1H, dd, J=4.6Hz, 1.7Hz)、7.76(2H, brs)、7.55 ~7.65(1H, m)、7.39(1H, dd, J=8.3Hz, 7.9Hz)、7.25(1H, dd, J=7.6Hz, 4.6Hz)、7.10~7.19(1H, m)、6.96~7.08(3H, m)、6.85~6.94(2H, m)、4.42~4.60(2H, m)、3.90~4.10(2H, m)、2.80~3.00(2H, m)、2.68(2H, t, J=6.9Hz)、2.32(3H, s)、1.82~1.98(2H, m)、1.60~1.80(2H, m)、1.30~1.53(2H, m)、1.02(12H, brs)

、0.96(3H, d, J=7.3Hz).

実施例 1 1

N-[1-ブチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,4,6-トリフルオロフェニル)ウレアの合成

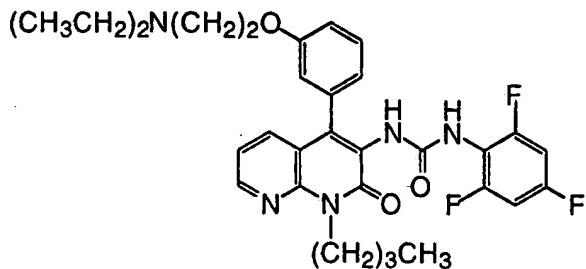


参考例 1 1 と同様にして、N-[1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,4,6-トリフルオロフェニル)ウレアから表題化合物を合成した。

¹H-NMR δ (CD₃OD) 8.62(1H, dd, J=4.6Hz, 2.0Hz)、7.74(1H, dd, J=7.9Hz, 2.0Hz)、7.34(1H, dd, J=7.9Hz, 7.9Hz)、7.20 ~7.24(1H, m)、6.78~6.92(5H, m)、4.62(2H, t, J=7.6Hz)、1.72~1.81(2H, m)、1.42~1.52(2H, m)、1.01(3H, t, J=7.3Hz).

実施例 1 2

N-[1-ブチル-4-{3-(2-ジエチルアミノエトキシ)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,4,6-トリフルオロフェニル)ウレアの合成

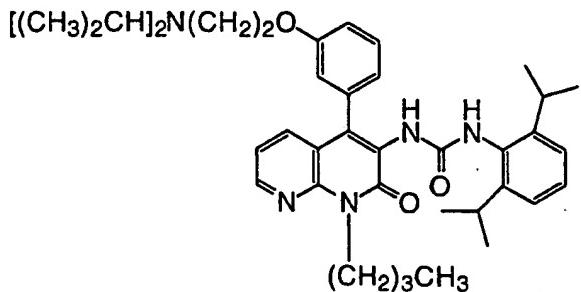


参考例 1 2 と同様にして、N-[1-ブチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,4,6-トリフルオロフェニル)ウレアと2-ジエチルアミノエチルクロライド塩酸塩から表題化合物を合成した。

mp 132-135°C

実施例 1 3

N-[1-ブチル-4-{3-(2-ジイソプロピルアミノエトキシ)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成



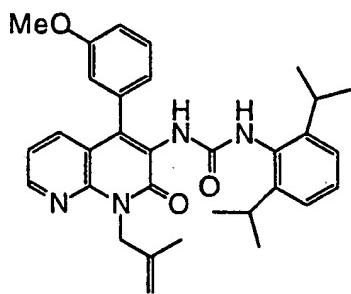
参考例 1 2 と同様にして、N-[1-ブチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアと2-ジイソプロピルアミノエチルクロライド塩酸塩から表題化合物を合成した。

¹H-NMR δ (DMSO-d₆) 8.60(1H, dd, J=4.6Hz, 1.7Hz)、7.68 ~7.80(2H, m)、7.55

~7.65(1H, m)、7.39(1H, dd, J=7.9Hz, 7.9Hz)、7.24(1H, dd, J=8.3Hz, 5.0Hz)、7.09 ~7.19(1H, m)、6.97~7.08(3H, m)、6.82~6.97(2H, m)、4.44~4.58(2H, m)、3.75~3.98(2H, m)、2.83~3.09(4H, m)、2.70~2.82(2H, m)、1.60~1.80(2H, m)、1.30~1.52(2H, m)、0.80~1.17(27H, m).

実施例 1 4

N-[1-(2-メチル-2-プロペニル)-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成



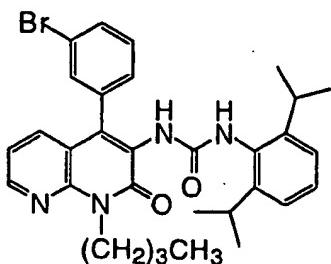
参考例 1 3 と同様にして、N-[4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアと3-ブロモ-2メチルプロパンから表題化合物を合成した。

¹H-NMR δ (DMSO-d₆) 8.56(1H, dd, J=4.6Hz, 1.9Hz)、7.76(1H, brs)、7.73(1H, brs)、7.64(1H, dd, J=7.9Hz, 1.7Hz)、7.42(1H, dd, J=8.3Hz, 8.3Hz)、7.24(1H, dd, J=7.9Hz, 4.6Hz)、7.10 ~7.20(1H, m)、6.88~7.09(5H, m)、5.04(2H, brs)、4.74(1H, brs)、4.41(1H, brs)、3.78(3H, s)、2.84~3.02(2H, m)、1.83(3H, brs)、0.80~1.20(12H, m).

実施例 1 5

N-[1-ブチル-4-(3-ブロモフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ

-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

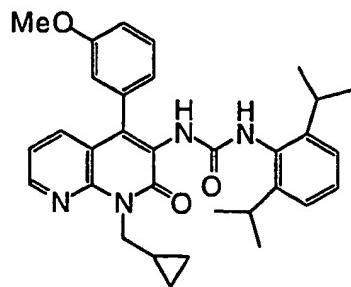


参考例10と同様にして、1-ブチル-4-(3-プロモフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸と2,6-ジイソプロピルアニリンから表題化合物を合成した。

mp 208-210°C

実施例16

N-[1-シクロプロピルメチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成



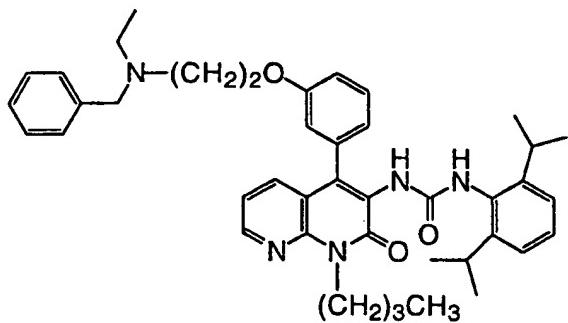
N-[4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア 400 mg(0.85 mmol)のDMF 10ml溶液に炭酸カリウム 141 mg(1.02 mmol)、ヨウ化カリウム 28 mg(0.17 mmol)、(プロモメチル)シクロプロパン 138 mg(1.02 mmol)を加え、40~50°Cにて10時間攪拌した。放冷後、水に空け、酢酸エ

チルで抽出し、水洗、飽和食塩水洗し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。減圧下濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1%メタノール／クロロホルム)で精製後、エーテルで結晶化して標題化合物を354mg(0.67mmol)無色結晶として得た。

mp 190–190.5°C

実施例17

N-[1-ブチル-4-[3-{2-(N-ベンジル-N-エチルアミノ)エトキシ]フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成



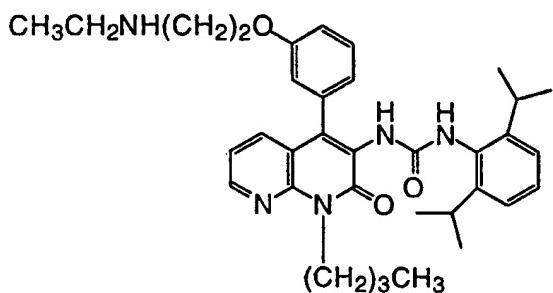
N-[1-ブチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア200mg(0.39mmol)のDMSO 8ml溶液に、2-(N-ベンジル-N-エチルアミノ)エチルクロライド塩酸塩182mg(0.78mmol)、カリウムtert-ブトキシド132mg(1.17mmol)を加え、室温で5時間攪拌した。水に空け、酢酸エチルで抽出し、水洗、飽和食塩水洗し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。減圧下濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン／酢酸エチル1/1)で精製して標題化合物を218mg(0.32mmol)得た。

塩酸塩 $^1\text{H-NMR}$ δ (DMSO- d_6) 11.51(1H, brs)、8.62(1H, dd, J=4.6Hz, 1.7Hz)、

7.78~7.90(2H, m)、7.55~7.70(3H, m)、7.22~7.32(1H, m)、6.90~7.20(6H, m)
 、4.46~4.60(2H, m)、4.30~4.45(4H, m)、3.32~3.60(2H, m)、3.05~3.25(2H,
 m)、2.78~3.02(2H, m)、1.60~1.80(2H, m)、1.34~1.42(2H, m)、1.27(3H, t,
 J=7.3Hz)、0.80~1.15(15H, m).

実施例 1 8

N-[1-ブチル-4-[3-(2-エチルアミノエトキシ)フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成



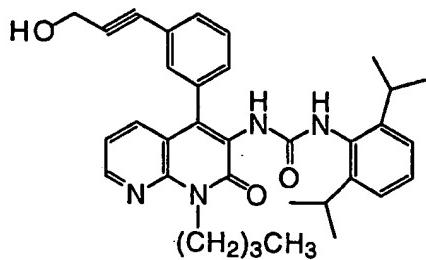
N-[1-ブチル-4-[3-(2-(N-ベンジル-N-エチルアミノ)エトキシ)フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア 129mg(0.191mmol)のエタノール 10ml 溶液に 12N 塩酸水溶液 1ml、10% パラジウム／炭素 210mg を加え、水素雰囲気下室温にて 5 時間攪拌した。セライト濾過後、濾液を濃縮した。濃縮残渣にアンモニア水を加え、酢酸エチルで抽出し、水洗、飽和食塩水洗し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。減圧下濃縮後、薄層クロマトグラフィー(10%メタノール／クロロホルム)で精製して標題化合物を 63mg(0.10mmol) 得た。

塩酸塩 $^1\text{H-NMR}$ δ (DMSO-d₆) 8.80(2H, brs)、8.58 ~ 8.66(1H, m)、7.85(1H,

brs)、7.82(1H, brs)、7.57~7.65(1H, m)、7.44(1H, dd, J=8.9Hz, 7.5Hz)、7.22~7.31(1H, m)、6.90~7.20(6H, m)、4.43~4.60(2H, m)、4.15~4.30(2H, m)、2.75~3.10(4H, m)、1.60~1.80(2H, m)、1.30~1.54(2H, m)、1.18(3H, t, J=7.3Hz)、0.90~1.15(15H, m).

実施例 19

N - [1 - ブチル - 4 - {3 - (3 - ヒドロキシ - 1 - プロピニル) フェニル} - 1, 2 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - イル] - N' - (2, 6 - ジイソプロピルフェニル) ウレアの合成

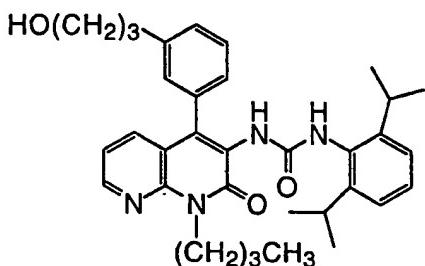


N - [1 - ブチル - 4 - (3 - プロモフェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - イル] - N' - (2, 6 - ジイソプロピルフェニル) ウレア 575 mg (1 mmol)、プロパルギルアルコール 168 mg (3 mmol)、ヨウ化銅(I) 38 mg (0.2 mmol)、トリフェニルfosfin 52 mg (0.2 mmol)、ビス(トリフェニルfosfin)パラジウム(II)クロライド 14 mg (0.02 mmol)、トリエチルアミン 5 ml、アセトニトリル 5 ml の混合物を 5 時間加熱還流した。放冷後、テトラヒドロフランと酢酸エチルの混合溶媒で希釈し、セライト濾過した。濾液を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解した。0.1 N 塩酸水溶液で洗浄し、水洗、飽和食塩水洗し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。減圧下濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル 7/3~5/5)で精製後、更に、薄層クロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル 5/5)で精製して標題化合物を 16 mg (0.03 mmol) 得た。

¹H-NMR δ (CD₃OD) 8.60(1H, dd, J=4.6Hz, 1.7Hz)、7.66(1H, dd, J=7.9Hz, 1.7Hz)、7.49 ~7.56(3H, m)、7.37(1H, d, J=7.3Hz)、7.15~7.23(2H, m)、7.07(2H, d, J=7.3Hz)、4.64(2H, t, J=7.6Hz)、4.39(2H, s)、2.91(2H, br)、1.74 ~1.85(2H, m)、1.46~1.54(2H, m)、1.10(12H, d, J=6.9Hz)、1.02(3H, t, J=7.3Hz).

実施例 2 0

N-[1-ブチル-4-[3-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

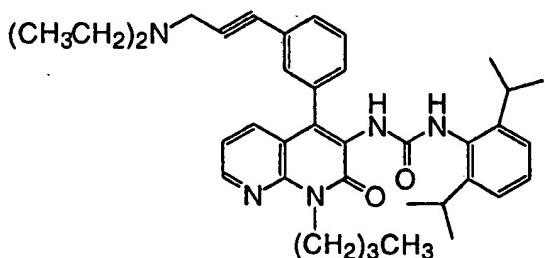


N-[1-ブチル-4-[3-(3-ヒドロキシ-1-プロピニル)フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア 10 mg (0.02 mmol) のメタノール 3 ml 溶液に、ギ酸アンモニウム 5 mg (0.08 mmol)、10% パラジウム／炭素 5 mg を加え、5 時間加熱還流した。放冷後、セライト濾過し、濾液を濃縮した。濃縮残渣を酢酸エチルで希釈し、水洗、飽和食塩水洗し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。減圧下濃縮後、薄層クロマトグラフィー(ヘキサン／酢酸エチル 5/5)で精製して標題化合物を 6 mg (0.02 mmol) 得た。

mp 188-189 °C

実施例 2 1

N-[1-ブチル-4-{3-(3-ジエチルアミノ-1-プロピニル)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成



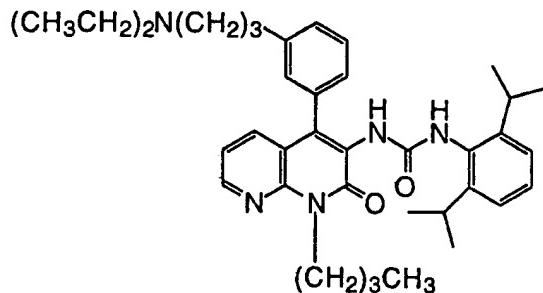
N-[1-ブチル-4-(3-ブロモフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア 4.6 g(8 mmol)、3-ジエチルアミノ-1-プロピン 2.67 g(24 mmol)、ヨウ化銅(I) 122 mg(0.64 mmol)、トリフェニルfosfin 335 mg(1.28 mmol)、10%パラジウム/炭素 336 mg、トリエチルアミン 30 ml、アセトニトリル 30 ml、DMF 30 mlの混合物を6時間加熱還流した。放冷後、セライト濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル 500 mlに溶解し、水洗、0.5 N 塩酸水溶液による洗浄、水洗、飽和食塩水洗し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。減圧下濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(0~4%メタノール/クロロホルム)で精製して標題化合物を 3.05 g(5.0 mmol)得た。

¹H-NMR δ(CD₃OD) 8.60(1H, d, J=3.3Hz)、7.06~7.68(9H, m)、4.64(2H, t, J=7.6Hz)、3.66(2H, s)、2.85(2H, m)、2.66(4H, q, J=7.3Hz)、1.74~1.82(2H, m)、1.43~1.54(2H, m)、1.09~1.14(18H, m)、1.02(3H, t, J=7.3Hz).

実施例 2 2

N-[1-ブチル-4-{3-(3-ジエチルアミノプロピル)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジ

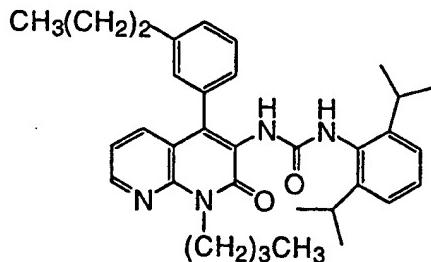
イソプロピルフェニル)ウレアの合成



実施例 20 と同様にして N - [1 - プチル - 4 - {3 - (3 - ジエチルアミノ - 1 - プロピニル)フェニル} - 1 , 2 - ジビドロ - 2 - オキソ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル] - N' - (2 , 6 - ジイソプロピルフェニル)ウレアから表題化合物を合成した。

¹H-NMR δ (CD₃OD) 8.60(1H, dd, J=4.6Hz, 1.7Hz)、7.71(1H, dd, J=7.9Hz, 1.7Hz)、7.47(1H, dd, J=7.9Hz, 7.6Hz)、7.35(1H, d, J=7.9Hz)、7.07 ~ 7.26(6H, m)、4.65(2H, t, J=7.6Hz)、3.02(2H, br)、2.73 ~ 2.93(8H, m)、1.89 ~ 2.02(2H, m)、1.74 ~ 1.86(2H, m)、1.45 ~ 1.56(2H, m)、0.99 ~ 1.19(21H, m).

この時、N - [1 - プチル - 4 - (3 - プロピルフェニル) - 1 , 2 - ジビドロ - 2 - オキソ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル] - N' - (2 , 6 - ジイソプロピルフェニル)レアも生成した。

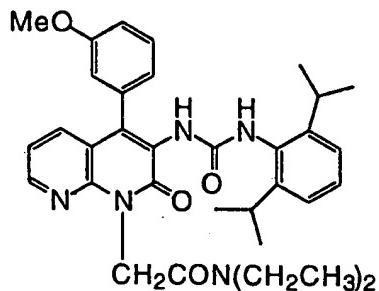


¹H-NMR δ (CD₃OD) 8.59(1H, d, J=4.6Hz)、7.55 ~ 7.68(2H, m)、7.44(1H, dd, J=8.3Hz, 7.6Hz)、7.32(1H, d, J=7.6Hz)、7.07 ~ 7.23(5H, m)、4.63(2H, t,

$J=7.6\text{Hz}$)、2.98(2H, br)、2.68(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$)、1.66 ~ 1.79(4H, m)、1.45 ~ 1.54(2H, m)、1.10(12H, d, $J=6.9\text{Hz}$)、1.02(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$)、0.98(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$)。

実施例 2 3

N - [1 - (N, N-ジエチルアミノカルボニルメチル) - 4 - (3-メトキシフェニル) - 1, 2-ジヒドロ - 2-オキソ - 1, 8-ナフチリジン - 3-イル] - N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

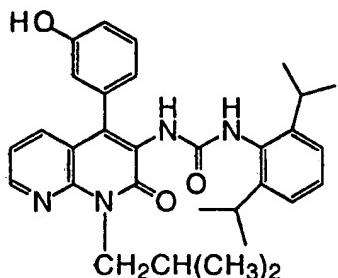


実施例 1 6 と同様にして N - [4 - (3-メトキシフェニル) - 1, 2-ジヒドロ - 2-オキソ - 1, 8-ナフチリジン - 3-イル] - N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル)ウレアと 2-クロロ - N, N-ジエチルアセタミドから表題化合物を合成した。

IR(KBr) 2996, 1662, 1597, 1537, 1486cm⁻¹

実施例 2 4

N - [1 - (2-メチルプロピル) - 4 - (3-ヒドロキシフェニル) - 1, 2-ジヒドロ - 2-オキソ - 1, 8-ナフチリジン - 3-イル] - N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

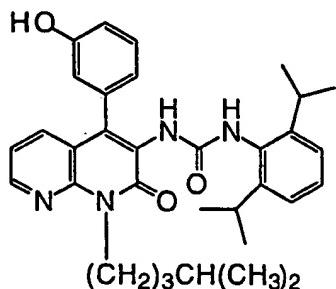


参考例 1-1 と同様にして、N-(1-(2-メチルプロピル)-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアから表題化合物を合成した。

¹H-NMR δ (CD₃OD) 8.62(1H, dd, J=4.6Hz, 1.6Hz)、7.78(1H, dd, J=7.9Hz, 1.7Hz)、7.39(1H, dd, J=7.9Hz, 7.6Hz)、7.10 ~7.30(4H, m)、6.80~7.00(3H, m)、4.55(2H, d, J=7.6Hz)、2.95~3.15(2H, m)、2.30~2.55(1H, m)、1.10~1.30(12H, m)、1.03(6H, d, J=6.9Hz).

実施例 2 5

N-[1-(4-メチルペンチル)-4-(3-ヒドロキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

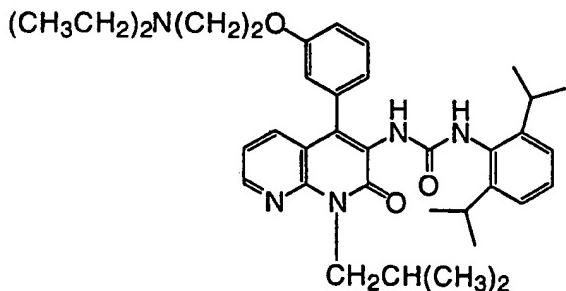


参考例11と同様にして、N-[1-(4-メチルペンチル)-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアから表題化合物を合成した。

¹H-NMR δ (CD₃OD) 8.64(1H, dd, J=4.6Hz, 2.0Hz)、7.78(1H, dd, J=7.9Hz, 1.7Hz)、7.39(1H, dd, J=8.2Hz, 7.6Hz)、7.18 ~7.30(2H, m)、7.08~7.15(2H, m)、6.80~7.00(3H, m)、4.56~4.70(2H, m)、3.00~3.15(2H, m)、1.75~1.93(2H, m)、1.60~1.74(1H, m)、1.32~1.50(2H, m)、1.05~1.30(12H, m)、0.98(6H, d, J=6.3Hz).

実施例 2 6

N - [1 - (2 - メチルプロピル) - 4 - {3 - (2 - ジエチルアミノエトキシ)フェニル} - 1, 2 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - イル] - N' - (2, 6 - ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

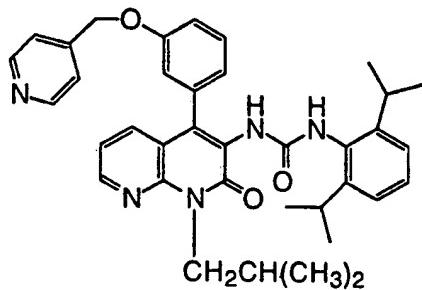


参考例 1 2 と同様にして、N - [1 - (2 - メチルプロピル) - 4 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - イル] - N' - (2, 6 - ジイソプロピルフェニル)ウレアと 2 - ジエチルアミノエチルクロライド塩酸塩から表題化合物を合成した。

塩酸塩 ¹H-NMR δ (DMSO-d₆) 10.41(1H, brs)、8.60(1H, dd, J=4.6Hz, 1.7Hz)、7.85(2H, brs)、7.61(1H, dd, J=8.2Hz, 1.7Hz)、7.44(1H, dd, J=7.9Hz, 7.9Hz)、7.24(1H, dd, J=7.9Hz, 4.6Hz)、6.90~7.20(6H, m)、4.26~4.50(4H, m)、3.40~3.53(2H, m)、3.05~3.30(4H, m)、2.80~3.00(2H, m)、2.20~2.40(1H, m)、1.21(6H, t, J=7.3Hz)、0.91~1.10(12H, m)、0.94(6H, d, J=6.6Hz).

実施例 2 7

N-[1-(2-メチルプロピル)-4-{3-(4-ピリジルメトキシ)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

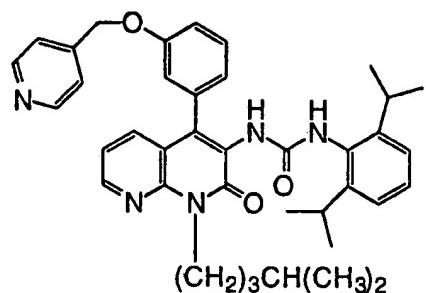


参考例 1 2 と同様にして、N-[1-(2-メチルプロピル)-4-(3-ヒドロキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアと4-ピコリルクロライド塩酸塩から表題化合物を合成した。

塩酸塩 $^1\text{H-NMR}$ δ (DMSO- d_6) 8.80(2H, brd, $J=6.6\text{Hz}$)、8.60(1H, dd, $J=4.6\text{Hz}$, 1.7Hz)、7.94(2H, brd, $J=6.6\text{Hz}$)、7.85(1H, brs)、7.82(1H, brs)、7.57(1H, dd, $J=7.9\text{Hz}$, 1.3Hz)、7.46(1H, dd, $J=7.9\text{Hz}$, 7.9Hz)、7.21(1H, dd, $J=7.9\text{Hz}$, 4.6Hz)、7.10 ~7.20(2H, m)、6.95~7.08(3H, m)、5.44(2H, s)、4.41(2H, d, $J=6.9\text{Hz}$)、2.90(2H, brs)、2.20~2.40(1H, m)、1.00(12H, m)、0.94(6H, d, $J=6.6\text{Hz}$).

実施例 2 8

N-[1-(4-メチルペンチル)-4-{3-(4-ピリジルメトキシ)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

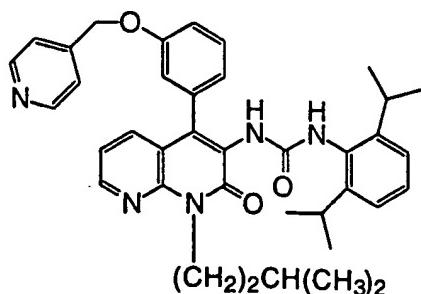


参考例 1 2 と同様にして、N - [1 - (4 - メチルペンチル) - 4 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 , 2 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル] - N' (2 , 6 - ジイソプロピルフェニル)ウレアと4 - ピコリルクロライド塩酸塩から表題化合物を合成した。

塩酸塩 $^1\text{H-NMR}$ δ (DMSO- d_6) 8.79(2H, brd, $J=6.3\text{Hz}$)、8.61(1H, dd, $J=4.6\text{Hz}$, 1.7Hz)、7.93(2H, brd, $J=6.3\text{Hz}$)、7.85(1H, brs)、7.82(1H, brs)、7.57(1H, dd, $J=7.9\text{Hz}$, 1.9Hz)、7.46(1H, dd, $J=7.9\text{Hz}$, 7.9Hz)、7.22(1H, dd, $J=7.9\text{Hz}$, 4.6Hz)、7.10~7.20(2H, m)、6.95~7.08(4H, m)、5.43(2H, s)、4.40~4.60(2H, m)、2.80~3.00(2H, m)、1.50~1.85(3H, m)、1.20~1.40(2H, m)、1.00(12H, brs)、0.90(6H, d, $J=6.6\text{Hz}$).

実施例 2 9

N - [1 - (3 - メチルブチル) - 4 - {3 - (4 - ピリジルメトキシ)フェニル} - 1 , 2 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル] - N' -(2 , 6 - ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

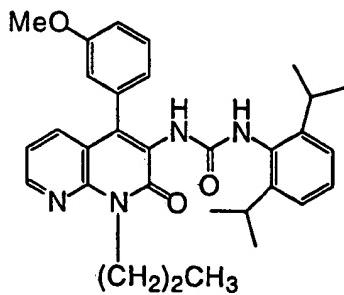


参考例 1 2 と同様にして、N-[1-(3-メチルブチル)-4-(3-ヒドロキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアと4-ピコリルクロライド塩酸塩から表題化合物を合成した。

¹H-NMR δ (CD₃OD) 8.59(1H, d, J=2.6Hz)、8.50(2H, d, J=6.3Hz)、7.60(1H, d, J=6.6Hz)、7.51(2H, d, J=6.3Hz)、7.46(1H, d, J=7.9Hz)、6.99 ~ 7.17(7H, m)、5.22(2H, s)、4.66(2H, t, J=7.6Hz)、2.95(2H, br)、1.61 ~ 1.82(3H, m)、1.04 ~ 1.12(18H, m).

実施例 3 0

N-[1-プロピル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成



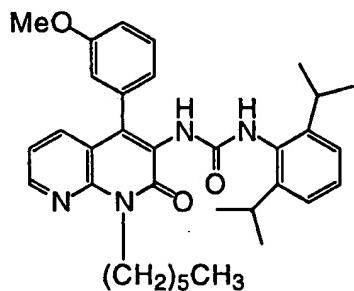
参考例 1 3 と同様にして、N-[4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアと1-ヨードプロパンから表題化合物を合成した。

mp 198.5 - 200 °C

実施例 3 1

N-[1-ヘキシル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オ

キソー-1,8-ナフチリジン-3-イル] -N' -(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

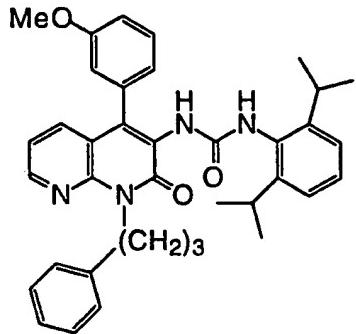


参考例13と同様にして、N-[4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル] -N' -(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアと1-ブロモヘキサンから表題化合物を合成した。

mp 163.5-165°C

実施例32

N-[1-(3-フェニルプロピル)-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル] -N' -(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

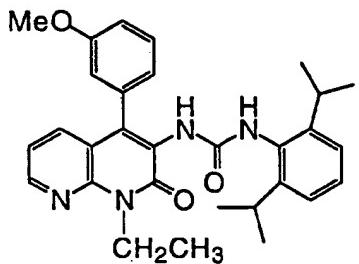


実施例16と同様にして、N-[4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル] -N' -(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアと1-ブロモ-3-フェニルプロパンから表題化合物を合成した。

mp 166-167°C

実施例3 3

N-[1-エチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

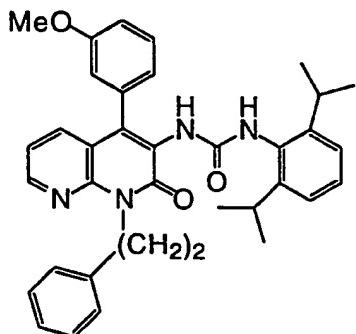


参考例1 3と同様にして、N-[4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアと1-ヨードエタンから表題化合物を合成した。

mp 194-195°C

実施例3 4

N-[1-(2-フェニルエチル)-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成



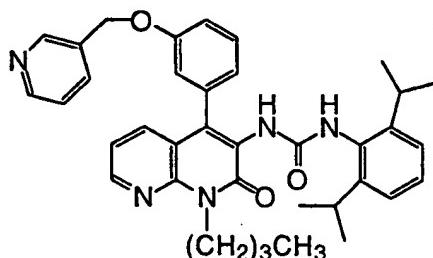
実施例1 6と同様にして、N-[4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロ

ピルフェニル)ウレアと1-ブロモ-2-フェニルエタンから表題化合物を合成した。

mp 149-150°C

実施例35

N-[1-ブチル-4-{3-(3-ピリジルメトキシ)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

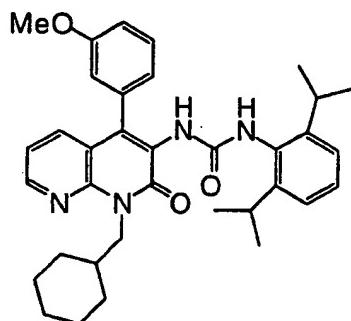


参考例12と同様にして、N-[1-ブチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアと3-ピコリルクロライド塩酸塩から表題化合物を合成した。

¹H-NMR δ (CD₃OD) 8.63(1H, brs)、8.59(1H, d, J=4.6Hz)、8.50(1H, d, J=4.6Hz)、7.42 ~7.50(2H, m)、6.99~7.20(7H, m)、5.19(2H, s)、4.64(2H, t, J=7.6Hz)、2.97(2H, br)、1.70 ~1.83(2H, m)、1.42~1.60(2H, m)、1.09(12H, d, J=6.6Hz)、1.02(3H, t, J=7.3Hz).

実施例36

N-[1-シクロヘキシルメチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

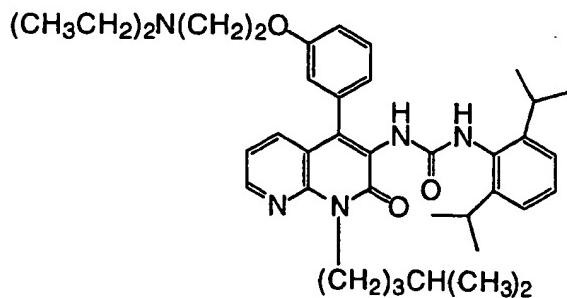


実施例 16 と同様にして、N-[4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアとプロモメチルシクロヘキサンから表題化合物を合成した。

mp 209-210°C

実施例 37

N-[1-(4-メチルペンチル)-4-{3-(2-ジエチルアミノエトキシ)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成



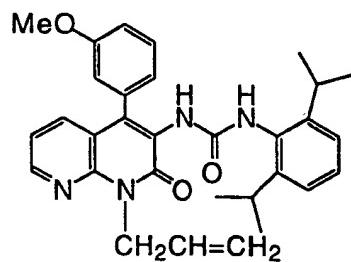
参考例 12 と同様にして、N-[1-(4-メチルペンチル)-4-(3-ヒドロキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアと2-ジエチルアミノエチルクロライド塩酸塩から表題化合物を合成した。

塩酸塩 $^1\text{H-NMR}$ δ (DMSO-d₆) 10.64(1H, brs)、8.55~8.68(1H, m)、7.79~8.02(

2H, m)、7.55~7.68(1H, m)、7.44(1H, dd, J=8.3Hz, 7.9Hz)、7.25(1H, dd, J=7.9Hz, 4.6Hz)、6.86~7.20(6H, m)、4.30~4.60(4H, m)、3.38~3.61(2H, m)、3.02~3.27(6H, m)、2.80~3.00(2H, m)、1.50~1.85(3H, m)、1.35~1.40(2H, m)、1.21(6H, t, J=6.9Hz)、1.02(12H, brs)、0.89(6H, d, J=6.6Hz).

実施例3 8

N-[1-(2-プロペニル)-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

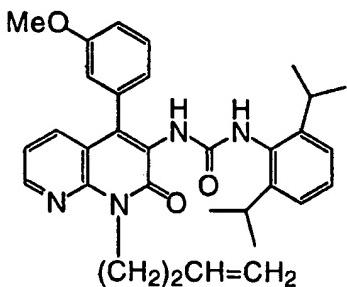


実施例3と同様にして、N-[4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアとアリルブロマイドから表題化合物を合成した。

¹H-NMR δ (CD₃OD) 8.52 ~8.68(1H, m)、7.70~7.82(1H, m)、7.49(1H, dd, J=8.3Hz, 7.9Hz)、6.95~7.30(7H, m)、5.95~6.20(1H, m)、5.10~5.40(4H, m)、3.87(3H, s)、2.90~3.15(2H, m)、1.15(12H, d, J=6.3Hz).

実施例3 9

N-[1-(3-ブテニル)-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)レアの合成

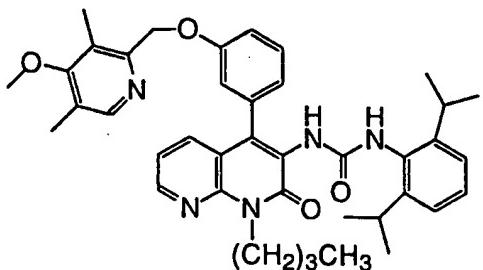


実施例3と同様にして、N-[4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアと4-ブロモ-1-ブテンから表題化合物を合成した。

¹H-NMR δ (CD₃OD) 8.63(1H, dd, J=4.6Hz, 1.3Hz)、7.76(1H, dd, J=7.9Hz, 1.7Hz)、7.48(1H, dd, J=8.2Hz, 7.9Hz)、6.94 ~7.30(7H, m)、5.88~6.10(1H, m)、5.00~5.21(2H, m)、4.66~4.80(2H, m)、3.87(3H, s)、2.90~3.13(2H, m)、2.50~2.70(2H, m)、1.15 (12H, d, J=6.3Hz).

実施例4 0

N-[1-ブチル-4-[3-[(3,5-ジメチル-4-メトキシピリジン-2-イル)メトキシ]フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成



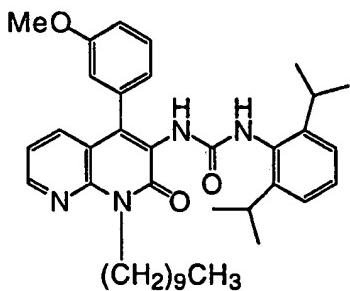
参考例1 2と同様にして、N-[1-ブチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアと2-クロロメチル-3,5-ジメチル-4-メ

トキシピリジンから表題化合物を合成した。

塩酸塩 $^1\text{H-NMR}$ δ (DMSO-d₆) 8.60(1H, d, J=4.6Hz)、8.53(1H, s)、7.87(1H, s)、7.81(1H, s)、7.60(1H, d, J=6.6Hz)、7.45(1H, dd, J=7.9Hz, 7.9Hz)、7.00 ~ 7.25(7H, m)、5.38(2H, s)、4.54(2H, brs)、3.97(3H, s)、2.90(2H, br)、2.37(3H, s)、2.30(3H, s)、1.72(2H, m)、1.43(2H, m)、0.95 ~ 1.01(15H, m).

実施例 4 1

N-[1-デシル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

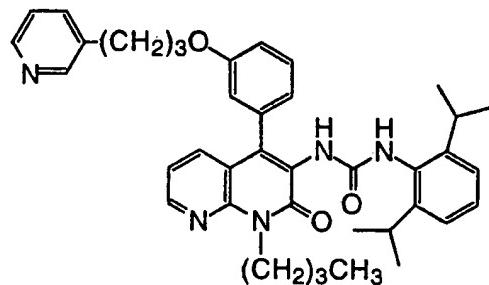


実施例 1 6 と同様にして、N-[4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアと1-ブロモデカンから表題化合物を合成した。

m p 119 - 122 °C

実施例 4 2

N-[1-ブチル-4-[3-[3-(3-ピリジル)プロポキシ]フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

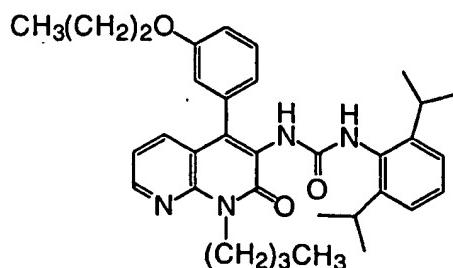


参考例12と同様にして、N-[1-ブチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアと1-ヨード-3-(3-ピリジル)プロパンから表題化合物を合成した。

¹H-NMR δ (CD₃OD) 8.60(1H, d, J=4.3Hz)、8.41(1H, s)、8.34(1H, d, J=2.30Hz)、7.70~7.73(2H, m)、7.43(1H, dd, J=8.3Hz, 7.6Hz)、7.32(1H, dd, J=8.3Hz, 5.0Hz)、6.94~7.23(7H, m)、4.64(2H, t, J=7.6Hz)、4.08(2H, m)、2.83~2.99(4H, m)、2.14(2H, m)、1.79(2H, m)、1.54(2H, m)、1.10(12H, d, J=6.9Hz)、1.02(3H, t, J=7.3Hz).

実施例4 3

N-[1-ブチル-4-(3-プロポキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成



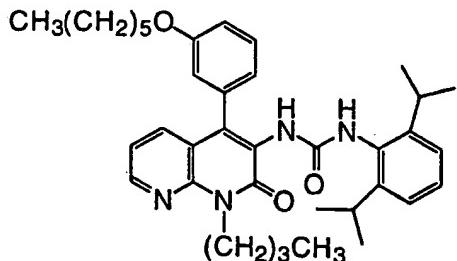
N-[1-ブチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキ

ソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア 300 mg(0.58 mmol)、炭酸カリウム 96 mg(0.7 mmol)、ヨウ化カリウム 19 mgのDMF 5 ml懸濁液に、室温にて1-ヨードプロパン 99 mg(0.58 mmol)を加え、40~50°Cにて5時間攪拌した。放冷後、水に空け、酢酸エチルで抽出し、水洗、飽和食塩水洗し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。減圧下濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(20%酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、エーテル/キサンで結晶化して標題化合物を 253 mg(0.48 mmol)得た。

mp 154~155.5°C

実施例4 4

N-[1-ブチル-4-(3-ヘキシルオキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成



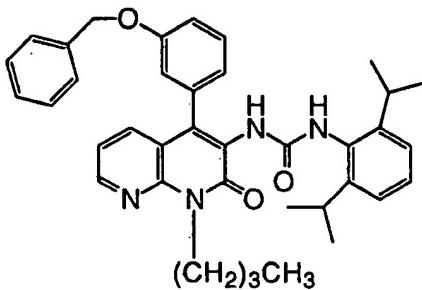
実施例4 3と同様にして、N-[1-ブチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアと1-ヨードヘキサンから表題化合物を合成した。

mp 115~117°C

実施例4 5

N-[1-ブチル-4-(3-ベンジルオキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピル

フェニル)ウレアの合成

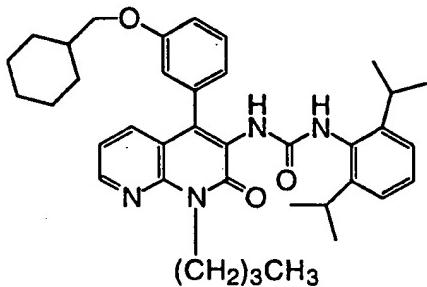


参考例 12 と同様にして、N-[1-ブチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアとベンジルプロマイドから表題化合物を合成した。

mp 178-179°C

実施例 4 6

N-[1-ブチル-4-(3-シクロヘキシルメトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

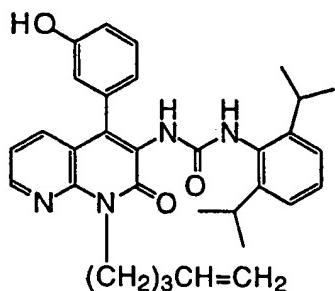


参考例 12 と同様にして、N-[1-ブチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアとプロモメチルシクロヘキサンから表題化合物を合成した。

mp 102–106°C

実施例 4 7

N-[1-(4-ペンテニル)-4-(3-ヒドロキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

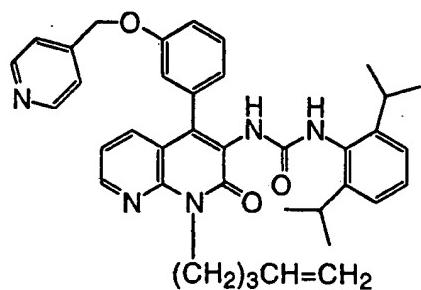


参考例 1 1と同様にして、N-[1-(4-ペンテニル)-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアから表題化合物を合成した。

¹H-NMR δ (DMSO-d₆) 9.52(1H, s)、8.61(1H, dd, J=4.3Hz, 1.3Hz)、7.71(1H, s)、7.70(1H, s)、7.63(1H, dd, J=7.9Hz, 1.3Hz)、7.20 ~7.35(3H, m)、7.10~7.20(1H, m)、7.00~7.08(2H, m)、6.80~6.90(1H, m)、6.67~6.79(2H, m)、5.80~6.00(1H, m)、4.90~5.20(2H, m)、4.39~4.61(2H, m)、2.85~3.06(2H, m)、2.05~2.28(2H, m)、1.72~1.93(2H, m)、1.3(12H, d, J=6.3Hz).

実施例 4 8

N-[1-(4-ペンテニル)-4-{3-(4-ピリジルメトキシ)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

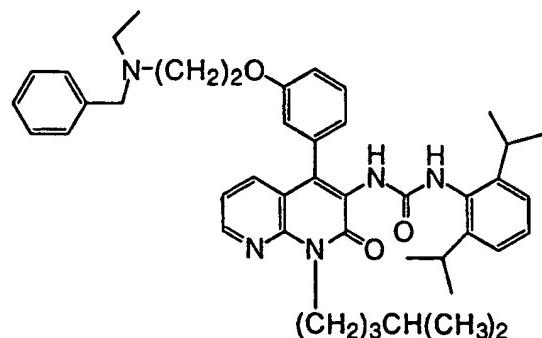


参考例 12 と同様にして、N-[1-(4-ペンテニル)-4-(3-ヒドロキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアと4-ピコリルクロライド塩酸塩から表題化合物を合成した。

塩酸塩 $^1\text{H-NMR}$ δ (DMSO-d₆) 8.07 ~8.80(2H, m)、8.62(1H, dd, J=4.3Hz, 1.7Hz)、7.73~7.89(4H, m)、7.52~7.62(1H, m)、7.46(1H, dd, J=8.6Hz, 7.9Hz)、7.22(1H, dd, J=7.9Hz, 4.6Hz)、7.11~7.20(2H, m)、6.95~7.09(4H, m)、5.78~6.00(1H, m)、5.38(2H, s)、4.95~5.19(2H, m)、4.45~4.61(2H, m)、2.08~3.00(2H, m)、2.10~2.28(2H, m)、1.73~1.92(2H, m)、0.85~1.17(12H, m).

実施例 4 9

N-[1-(4-メチルペンチル)-4-[3-[2-(N-ベンジル-N-エチルアミノ)エトキシ]フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

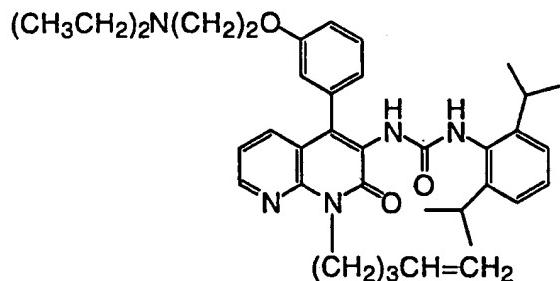


参考例 12 と同様にして、N-[1-(4-メチルペンチル)-4-(3-ヒドロキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアと2-(N-ベンジル-N-エチル)エチルクロライド塩酸塩から表題化合物を合成した。

塩酸塩 $^1\text{H-NMR}$ δ (DMSO-d₆) 10.81(1H, brs)、8.62(1H, dd, J=4.6Hz, 1.3Hz)、7.79~7.91(2H, m)、7.55~7.74(3H, m)、7.35~7.51(5H, m)、7.25(1H, dd, J=7.6Hz, 4.6Hz)、6.90~7.20(5H, m)、4.29~4.60(6H, m)、3.33~3.55(2H, m)、3.02~3.27(2H, m)、2.80~3.00(2H, m)、1.53~1.83(3H, m)、1.20~1.40(2H, m)、1.28(3H, t, J=7.3)、0.94~1.15(12H, m)、0.90(6H, d, J=6.3Hz).

実施例 50

N-[1-(4-ペンテニル)-4-{3-(2-ジエチルアミノエトキシ)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成



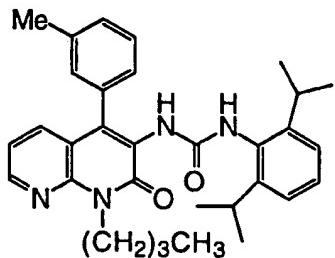
参考例 12 と同様にして、N-[1-(4-ペンテニル)-4-(3-ヒドロキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアと2-ジエチルアミノエチルクロライド塩酸塩から表題化合物を合成した。

塩酸塩 $^1\text{H-NMR}$ δ (DMSO-d₆) 9.99(1H, brs)、8.62(1H, dd, J=4.3Hz, 1.7Hz)、

7.85(1H, brs)、7.83(1H, brs)、7.62(1H, dd, J=8.3Hz, 1.7Hz)、7.45(1H, dd, J=8.3Hz, 8.3Hz)、7.27(1H, dd, J=7.9Hz, 4.6Hz)、6.90 ~7.11(6H, m)、5.80~6.00(1H, m)、4.95~5.19(2H, m)、4.48~4.64(2H, m)、4.28~4.44(2H, m)、3.40~3.57(2H, m)、3.06~3.27(4H, m)、2.79~3.02(2H, m)、2.09~2.29(2H, m)、1.72~1.94(2H, m)、1.20(6H, t, J=7.3Hz)、1.85~1.14(12H, m).

実施例 5 1

N-[1-ブチル-4-(3-メチルフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

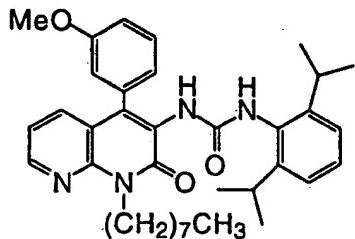


参考例 1 0 と同様にして、1-ブチル-4-(3-メチルフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸と2,6-ジイソプロピルアニリンから表題化合物を合成した。

mp 214-215°C

実施例 5 2

N-[1-オクチル-4-(3-(メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

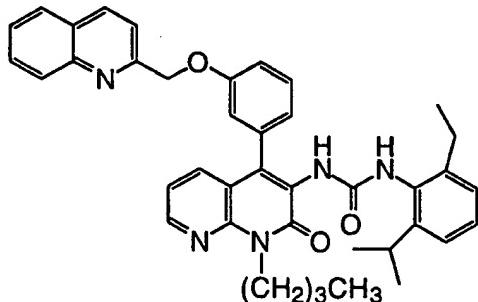


実施例 3 と同様にして、N-[4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアとプロモオクタンから表題化合物を合成した。

¹H-NMR δ(DMSO-d₆) 8.59(1H, dd, J=4.6Hz, 2.0Hz)、7.74(2H, s)、7.63(1H, d, J=7.9Hz)、7.41(1H, dd, J=8.3Hz, 7.9Hz)、7.24(1H, dd, J=8.3Hz, 4.6Hz)、7.15(1H, t, J=7.3Hz)、7.04(3H, m)、6.92(2H, brs)、4.51(2H, t, J=7.3Hz)、3.77(3H, s)、2.92(2H, sep, J=6.9Hz)、1.73 (2H, br)、1.27 ~1.37(10H, br)、1.02(12H, br)、0.85(3H, brt, J=6.9Hz).

実施例 5 3

N-[1-ブチル-4-{3-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成



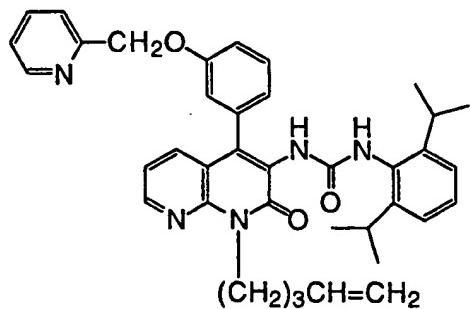
参考例 1 2 と同様にして、N-[1-ブチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-

－ジイソプロピルフェニル)ウレアと2-(クロロメチル)キノリン塩酸塩から表題化合物を合成した。

¹H-NMR δ (DMSO-d₆) 8.48 ~8.60(2H, m)、8.05(1H, dd, J=8.3Hz, 3.3Hz)、7.62 ~7.86(5H, m)、7.41~7.48(2H, m)、6.95~7.26(8H, m)、5.44(2H, s)、4.51(2H, t, J=7.3Hz)、2.94(2H, br)、1.71(2H, br)、1.44(2H, m)、0.95~1.03(15H, m).

実施例 5 4

N-[1-(4-ペンテニル)-4-{3-(2-ピリジルメトキシ)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成



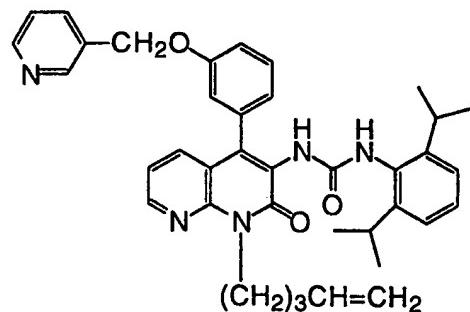
参考例 1 2 と同様にして、N-[1-(4-ペンテニル)-4-(3-ヒドロキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアと2-ピコリルクロライド塩酸塩から表題化合物を合成した。

塩酸塩 ¹H-NMR δ (DMSO-d₆) 8.65 ~8.74(1H, m)、8.61(1H, dd, J=4.6Hz, 1.7Hz)、8.02~8.15(1H, m)、7.82(1H, brs)、7.81(1H, brs)、7.72~7.80(1H, m)、7.51~7.65(2H, m)、7.45(1H, dd, J=7.9Hz, 7.9Hz)、7.22(1H, dd, J=7.9Hz, 4.6Hz)、7.10~7.20(2H, m)、6.94~7.09(1H, m)、5.76~6.00(1H, m)、5.32(2H, s)、4.92~5.20(2H, m)、4.35~4.65(2H, m)、2.79~3.01(2H, m)、2.05~2.28

(2H, m)、1.70~1.91(2H, m)、0.78~1.15(12H, brs).

実施例 5 5

N-[1-(4-ペンテニル)-4-{3-(3-ピリジルメトキシ)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成



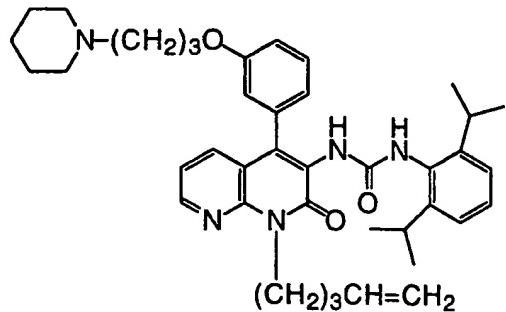
参考例 1 2 と同様にして、N-[1-(4-ペンテニル)-4-(3-ヒドロキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアと3-ピコリルクロライド塩酸塩から表題化合物を合成した。

塩酸塩 $^1\text{H-NMR}$ δ (DMSO- d_6) 8.90 ~8.96(1H, m)、8.75~8.84(1H, m)、8.62(1H, dd, $J=4.6\text{Hz}, 2.0\text{Hz}$)、8.38~8.48(1H, m)、7.86(1H, dd, $J=7.9\text{Hz}, 5.6\text{Hz}$)、7.84(2H, brs)、7.57(1H, dd, $J=7.9\text{Hz}, 1.7\text{Hz}$)、7.45(1H, dd, $J=7.9\text{Hz}, 7.9\text{Hz}$)、7.24(1H, dd, $J=8.3\text{Hz}, 4.6\text{Hz}$)、7.11~7.12(2H, m)、6.90~7.10(5H, m)、5.78~6.00(1H, m)、5.32(2H, s)、4.93~5.18(2H, m)、4.41~4.61(2H, m)、2.80~3.02(2H, m)、2.08~2.28(2H, m)、1.72~1.92(2H, m)、0.70~1.15(12H, m)

実施例 5 6

N-[1-(4-ペンテニル)-4-{3-(3-ピペリジノプロポキシ)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'

(2, 6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

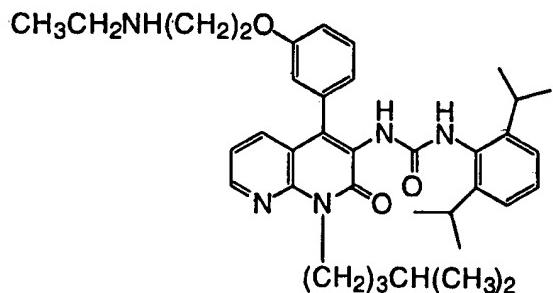


参考例 12 と同様にして、N-[1-(4-ペンテニル)-4-(3-ヒドロキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)ウレアと N-(3-クロロプロピル)ピペリジン塩酸塩から表題化合物を合成した。

塩酸塩 ¹H-NMR δ (DMSO-d₆) 10.83(1H, brs)、8.62(1H, dd, J=4.6Hz, 1.3Hz)、7.83(1H, brs)、7.82(1H, brs)、7.58~7.68(1H, m)、7.42(1H, dd, J=7.9Hz, 7.6Hz)、7.26(1H, dd, J=7.9Hz, 4.6Hz)、7.11~7.20(1H, m)、6.99~7.09(3H, m)、6.87~6.98(2H, m)、5.80~6.00(1H, m)、4.93~5.19(2H, m)、4.42~4.62(2H, m)、3.96~4.15(2H, m)、3.35~3.52(2H, m)、3.02~3.22(2H, m)、2.70~3.00(3H, m)、2.05~2.28(4H, m)、1.55~1.94(8H, m)、1.25~1.47(1H, m)、1.02(12H, brs).

実施例 5 7

N-[1-(4-メチルペンチル)-4-{3-(2-エチルアミノエトキシ)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

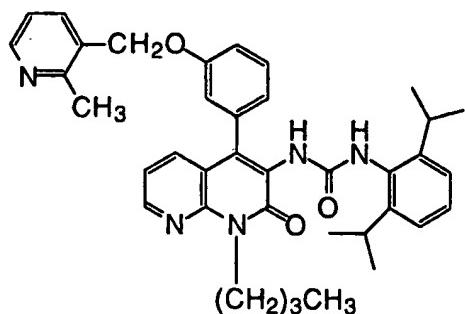


参考例14と同じにして、N-(1-(4-メチルペンチル)-4-[3-{2-[
 (N-ベンジル-N-エチルアミノ)エトキシ]フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-
 オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェ
 ニル)ウレアから表題化合物を合成した。

鹽酸塩 $^1\text{H-NMR}$ δ (DMSO- d_6) 8.92(2H, brs)、8.62(1H, dd, $J=4.6\text{Hz}, 1.7\text{Hz}$)、7.72(1H, brs)、7.71(1H, brs)、7.61(1H, dd, $J=7.9\text{Hz}, 1.7\text{Hz}$)、7.44(1H, dd, $J=8.3\text{Hz}, 7.9\text{Hz}$)、7.25(1H, dd, $J=7.9\text{Hz}, 4.6\text{Hz}$)、6.85~7.20(6H, m)、4.38~4.58(2H, m)、4.16~4.33(2H, m)、3.20~3.40(2H, m)、2.78~3.10(4H, m)、1.50~1.83(3H, m)、1.25~1.40(2H, m)、1.19(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$)、0.93~1.13(12H, m)、0.90(6H, d, $J=6.6\text{Hz}$)。

实施例 5 8

N-[1-ブチル-4-[3-(2-メチル-3-ピリジルメトキシ)フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

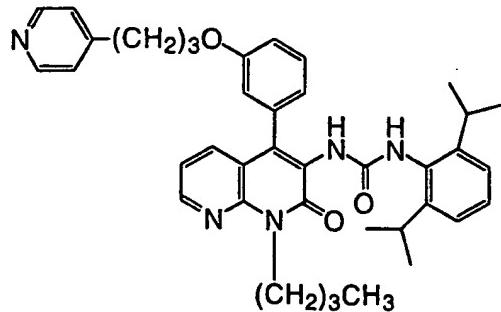


参考例 1 2 と同様にして、N - [1 - プチル - 4 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - イル] - N' - (2, 6 - ジイソプロピルフェニル)ウレアと 2 - メチル - 3 - ピコリルクロライド塩酸塩から表題化合物を合成した。

¹H-NMR δ (DMSO-d₆) 8.67(1H, d, J=4.3Hz)、8.61(1H, dd, J=4.6Hz, 1.7Hz)、8.44(1H, d, J=7.6Hz)、7.86(1H, s)、7.82(1H, s)、7.74(1H, dd, J=6.9Hz, 6.6Hz)、7.59(1H, d, J=6.3Hz)、7.45(1H, d, J=7.9Hz, 7.9Hz)、6.98~7.26(7H, m)、5.30(2H, s)、4.53(2H, t, J=7.6Hz)、2.90(2H, m)、2.74(3H, s)、1.72(2H, m)、1.45(2H, m)、0.95~1.12(15H, m).

実施例 5 9

N - [1 - プチル - 4 - [3 - {3 - (4 - ピリジル)プロポキシ} フェニル] - 1, 2 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - イル] - N' - (2, 6 - ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

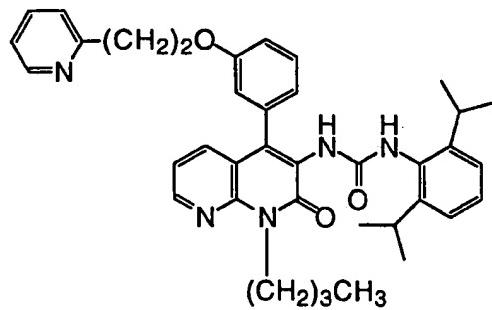


参考例 12 と同様にして、N-[1-ブチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアと3-(4-ピリジル)プロピルプロマイド塩酸塩から表題化合物を合成した。

m p 138-140°C

実施例 60

N-[1-ブチル-4-[3-{2-(2-ピリジル)エトキシ}フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

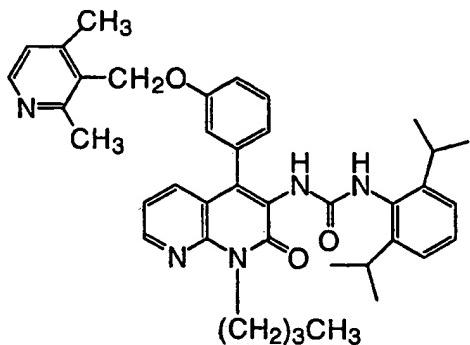


N-[1-ブチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア 300mg(0.58mmol)、2-ピリジンエタノール 71mg(0.58mmol) の THF 5ml 溶液にトリフェニルホスフィン 152mg(0.58mmol) ジエチルアゾジカルボキシレート 101mg(0.58mmol) を加え、室温にて 40 時間攪拌した。水に空け、酢酸エチルで抽出し、水洗、飽和食塩水洗し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。減圧下濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン 5/5) 及び、薄層クロマトグラフィーで精製して標題化合物を 43mg(0.07mmol) 得た。

¹H-NMR δ (CD₃OD) 8.58(1H, d, J=4.6Hz)、8.44(1H, d, J=4.3Hz)、7.68~7.76(2H, m)、7.41(2H, m)、6.93~7.28(8H, m)、4.62(2H, t, J=7.3Hz)、4.37(2H, t, J=6.3Hz)、3.24(2H, t, J=6.3Hz)、2.93(2H, br)、1.75(2H, m)、1.47(2H, m)、1.26(12H, br)、1.00(3H, t, J=7.3Hz)

実施例 6 1

N - [1 - ブチル - 4 - [3 - {(2, 4 - ジメチルピリジン - 3 - イル) メトキシ] フェニル] - 1, 2 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - イル] - N' - (2, 6 - ジイソプロピルフェニル) ウレアの合成

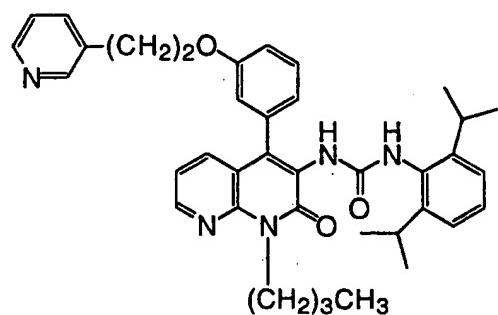


参考例 1 2 と同様にして、N - [1 - ブチル - 4 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - イル] - N' - (2, 6 - ジイソプロピルフェニル) ウレアと 3 - クロロメチル - 2, 4 - ジメチルピリジン塩酸塩から表題化合物を合成した。

塩酸塩 ¹H-NMR δ (DMSO-d₆) 8.65(1H, d, J=5.9Hz)、8.62(1H, dd, J=4.6Hz, 1.7Hz)、7.78~7.86(3H, m)、7.64(1H, dd, J=7.9Hz, 1.7Hz)、7.47(1H, dd, J=7.9Hz, 7.9Hz)、7.02~7.28(7H, m)、5.26(2H, brs)、4.53(2H, t, J=7.3Hz)、2.92(2H, m)、2.76(3H, s)、2.60(3H, s)、1.69(2H, m)、1.44(2H, m)、1.00(12H, br)、0.97(3H, t, J=7.3Hz)。

実施例 6 2

N-[1-ブチル-4-[3-{2-(3-ピリジル)エトキシ}フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

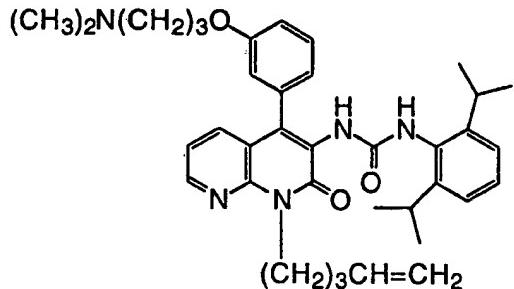


実施例 6 0 と同様にして、N-[1-ブチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアと3-ピリジンエタノールから表題化合物を合成した。

¹H-NMR δ (CD₃OD) 8.58(1H, dd, J=4.6Hz, 1.7Hz)、8.49(1H, s)、8.37(1H, d, J=4.0Hz,)、7.80(1H, d, J=7.9Hz,)、7.52~7.60(3H, m)、7.37(1H, m)、6.93~7.21(6H, m)、4.62(2H, t, J=6.3Hz)、2.91(2H, m)、1.78(2H, m)、1.47(2H, m)、1.04(15H, br)

実施例 6 3

N-[1-(4-ペンテニル)-4-{3-(3-ジメチルアミノプロポキシ)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

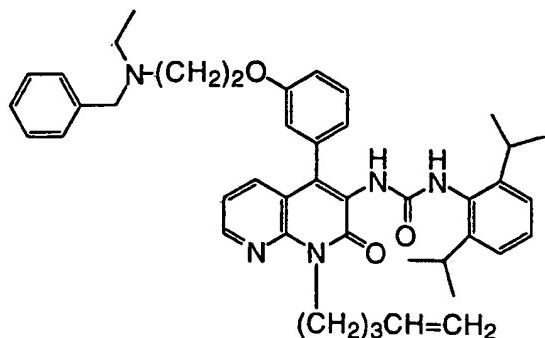


参考例 1 2 と同様にして、N - [1 - (4 - ペンテニル) - 4 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 , 2 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル] - N' - (2 , 6 - ジイソプロピルフェニル) ウレアと 3 - ジメチルアミノプロピルクロライド塩酸塩から表題化合物を合成した。

塩酸塩 1H -NMR δ (DMSO- d_6) 10.35(1H, brs)、8.62(1H, dd, J=4.6Hz, 1.7Hz)、7.83(1H, brs)、7.82(1H, brs)、7.62(1H, dd, J=7.9Hz, 1.7Hz)、7.41(1H, dd, J=8.3Hz, 7.6Hz)、7.26(1H, dd, J=7.9Hz, 4.6Hz)、7.11~7.20(1H, m)、7.00~7.09(3H, m)、6.85~6.99(2H, m)、5.78~6.00(1H, m)、4.93~5.20(2H, m)、4.40~4.66(2H, m)、3.09~3.28(2H, m)、2.81~3.02(2H, m)、2.73(6H, d, J=5.0Hz)、2.03~2.28(4H, m)、1.71~1.94(2H, m)、0.75~1.20(12H, m)。

実施例 6 4

N - [1 - (4 - ペンテニル) - 4 - [3 - { 2 - (N - ベンジル - N - エチルアミノ) エトキシ } フェニル] - 1 , 2 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル] - N' - (2 , 6 - ジイソプロピルフェニル) ウレアの合成

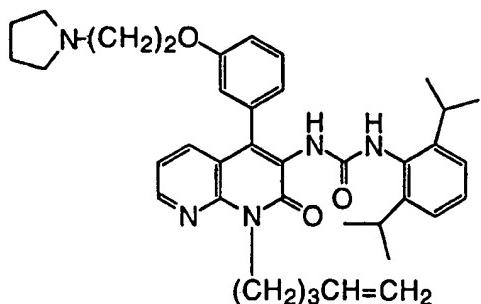


参考例 1 2 と同様にして、N - [1 - (4 - ペンテニル) - 4 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 , 2 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル] - N' - (2 , 6 - ジイソプロピルフェニル)ウレアと 2 - (N - ベンジル - N - エチルアミノ)エチルクロライド塩酸塩から表題化合物を合成した。

塩酸塩 $^1\text{H-NMR}$ δ (DMSO- d_6) 10.75(1H, brs)、8.62(1H, dd, $J=4.6\text{Hz}$, 1.7Hz)、7.85(2H, brs)、7.55~7.72(3H, m)、7.37~7.52(4H, m)、7.26(1H, dd, $J=7.9\text{Hz}$, 4.6Hz)、6.89~7.20(7H, m)、5.80~6.00(1H, m)、4.93~5.19(2H, m)、4.30~4.62(6H, m)、3.35~3.54(2H, m)、3.05~3.25(2H, m)、2.80~3.00(2H, m)、2.08~2.28(2H, m)、1.72~1.93(2H, m)、1.83(3H, brt, $J=6.9\text{Hz}$)、0.80~1.16(12H, brs).

実施例 6 5

N - [1 - (4 - ペンテニル) - 4 - [3 - | 2 - (ピロリジン - 1 - イル)エトキシ]フェニル] - 1 , 2 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル] - N' - (2 , 6 - ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成



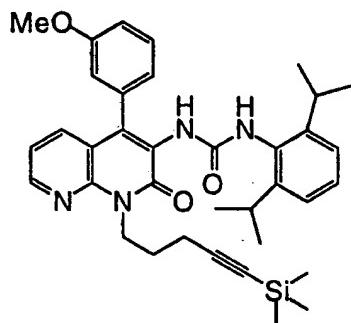
参考例 1 2 と同様にして、N-[1-(4-ペンテニル)-4-(3-ヒドロキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアとN-(2-クロロエチル)ピロリジン塩酸塩から表題化合物を合成した。

塩酸塩 $^1\text{H-NMR}$ δ (DMSO- d_6) 10.62(1H, brs)、8.57~8.69(1H, m)、7.86(2H, brs)、7.58~7.70(1H, m)、7.38~7.51(1H, m)、7.22~7.32(1H, m)、6.88~7.21(6H, m)、5.80~6.00(1H, m)、4.92~5.20(2H, m)、4.45~4.62(2H, m)、4.26~4.42(2H, m)、3.45~3.66(4H, m)、2.78~3.20(4H, m)、2.06~2.29(2H, m)、1.69~2.05(4H, m)、1.02(12H, brs).

実施例 6 6

N-[1-(4-ペンチニル)-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

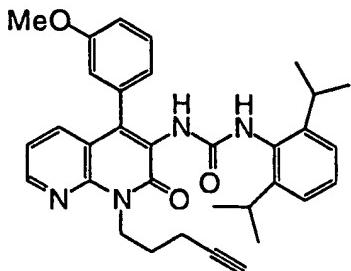
(a) N-[1-(5-トリメチルシリル-4-ペンチニル)-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成



実施例 16 と同様にして、N-[4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアと5-(p-トルエンスルホニルオキシ)-1-トリメチルシリル-1-ペンチンから表題化合物を合成した。

¹H-NMR δ (CD₃OD) 8.65(1H, dd, J=4.3Hz, 1.7Hz)、7.76(1H, dd, J=7.9Hz, 1.7Hz)、7.49(1H, dd, J=8.3Hz, 7.9Hz)、6.95~7.35(7H, m)、4.70~4.83(2H, m)、3.87(3H, s)、2.95~3.13(2H, m)、2.44(2H, t, J=7.3Hz)、1.98~2.16(2H, m)、1.15(12H, brd, J=6.3Hz)、0.17(9H, s).

(b) N-[1-(4-ペンチニル)-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成



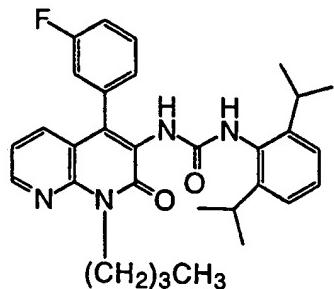
N-[1-(5-トリメチルシリル-4-ペンチニル)-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア 81mg(0.133mmol)のDMF 4ml溶

液に、フッ化カリウム 13.8 mg (2.38 mmol)を加え、室温にて7時間攪拌した。水に空け、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水洗後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。減圧下濃縮後、分取用薄層クロマトグラフィーで精製して、表題化合物を 5.8 mg (0.14 mmol) 得た。

¹H-NMR δ (DMSO-d₆) 8.61 (1H, dd, J=8.1Hz, 1.5Hz)、7.75 (2H, brs)、7.62 (1H, dd, J=8.1Hz, 1.1Hz)、7.42 (1H, dd, J=8.1Hz, 8.1Hz)、7.26 (1H, dd, J=7.8Hz, 4.5Hz)、7.10~7.21 (1H, m)、6.98~7.10 (3H, m)、6.85~6.97 (2H, m)、4.42~4.70 (2H, m)、2.77~3.00 (2H, m)、2.82 (1H, t, J=2.4Hz)、2.24~2.40 (2H, m)、1.77~2.05 (2H, m)、1.02 (12H, brs).

実施例 6 7

N-[1-ブチル-4-(3-フルオロフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

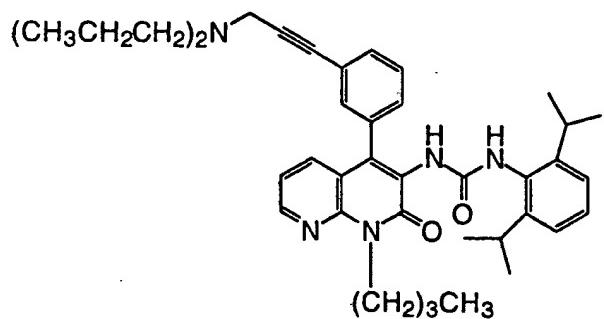


参考例 10 と同様にして、1-ブチル-4-(3-フルオロフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸と2,6-ジイソプロピルアニリンから表題化合物を合成した。

mp 201~202°C

実施例 6 8

N-[1-ブチル-4-[3-(3-ジプロピルアミノ-1-プロピニル)フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

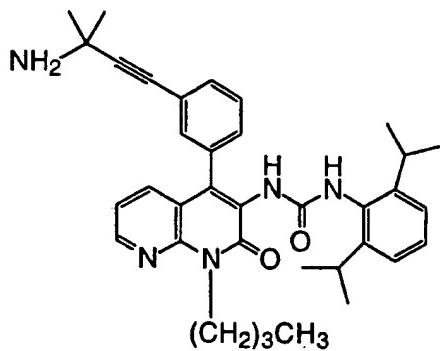


実施例 21 と同様にして、N-[1-ブチル-4-(3-プロモフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアと3-ジプロピルアミノ-1-ブロピンから表題化合物を合成した。

塩酸塩 mp 201-202°C

実施例 69

N-[1-ブチル-4-[3-(3-アミノ-3-メチル-1-ブチニル)フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成



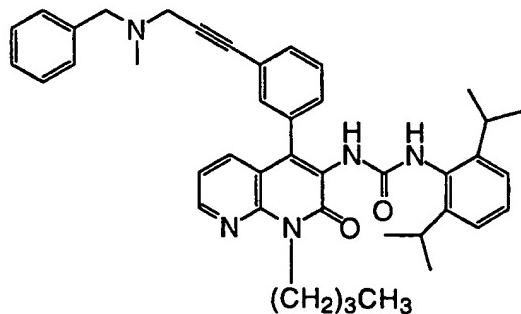
実施例 21 と同様にして、N-[1-ブチル-4-(3-プロモフェニル)-1,

2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル] -N' -(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアと3-アミノ-3-メチル-1-ブチンから表題化合物を合成した。

塩酸塩 m p 170-172°C

実施例 7 0

N-[1-ブチル-4-[3-{3-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)-1-ブロピニル}フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル] -N' -(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

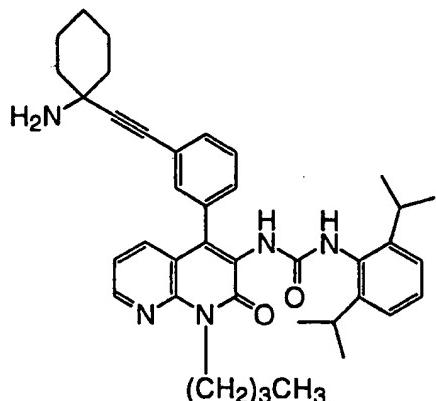


実施例 2 1 と同様にして、N-[1-ブチル-4-(3-ブロモフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル] -N' -(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアと3-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)-1-プロピンから表題化合物を合成した。

塩酸塩 m p 140-142°C

実施例 7 1

N-[1-ブチル-4-[3-{2-(アミノシクロヘキサン-1-イル)エチニル}フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル] -N' -(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

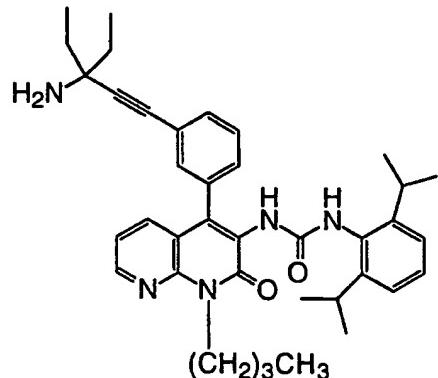


実施例 2 1 と同様にして、N-[1-(ブチル-4-(3-プロモフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル)-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアと1-エチルシクロヘキルアミンから表題化合物を合成した。

塩酸塩 mp 171-172°C

実施例 7 2

N-[1-(ブチル-4-[3-(3-アミノ-3-エチル-1-ペンチニル)フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル)-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成



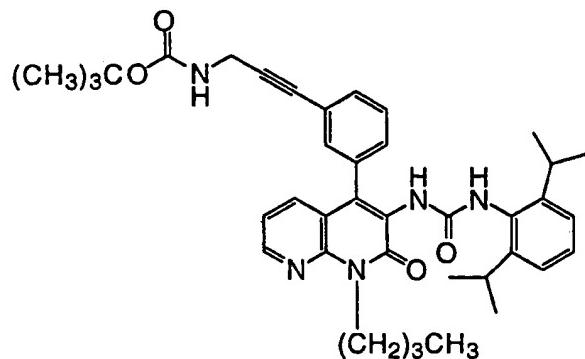
実施例 2 1 と同様にして、N-[1-(ブチル-4-(3-プロモフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル)-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアと3-アミノ-3-エチル-1-ペンチンから表

題化合物を合成した。

塩酸塩 mp 164–165°C

実施例 7 3

N-[1-ブチル-4-{3-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-プロピニル)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

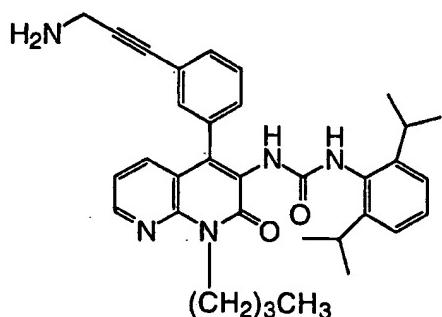


実施例 2 1 と同様にして、N-[1-ブチル-4-(3-ブロモフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアと3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-ブロピンから表題化合物を合成した。

¹H-NMR δ (CDCl₃) 8.61(1H, dd, J=4.6Hz, 1.6Hz)、7.89(1H, br)、7.81(1H, br)、7.01~7.56(9H, m)、4.50~4.53(2H, m)、3.95~3.97(2H, m)、2.71~2.92(2H, m)、1.71~1.80(2H, m)、1.30~1.51(11H, m)、0.94~1.07(12H, m).

実施例 7 4

N-[1-ブチル-4-{3-(3-アミノ-1-プロピニル)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

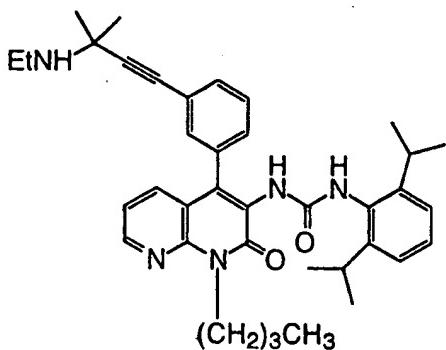


N-[1-(butyl-4-{3-[3-(tert-butylcarbamoyl)phenyl]prop-1-enyl}phenyl]-1-(prop-1-enyl)-1,2-dihydro-2-oxo-1,8-naphthalimide] -N'-(2,6-diisopropylphenyl)ウレア 104 mg(0.16 mmol)クロロホルム 5 ml溶液に、氷冷下トリフルオロ酢酸 1 mlを加えた。室温まで昇温後、1.5時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残さに5%食塩水を加え、アンモニア水でフリー化後、酢酸エチルで抽出した。油層を5%食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。減圧下濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(4%メタノール/クロロホルム)で精製して標題化合物を 64 mg(0.12 mmol)得た。

塩酸塩 $^1\text{H-NMR}$ δ (DMSO- d_6) 8.62(1H, d, $J=3.7\text{Hz}$)、8.35(2H, brs)、8.03(1H, s)、7.90(1H, s)、7.54(1H, s)、7.52(2H, s)、7.41~7.42(2H, m)、7.27(1H, dd, $J=8.1\text{Hz}, 4.8\text{Hz}$)、7.13~7.19(1H, m)、7.03(2H, d, $J=7.9\text{Hz}$)、4.52~4.57(2H, m)、3.98(2H, d, $J=4.8\text{Hz}$)、2.85(1H, brs)、2.73(1H, brs)、1.68~1.78(2H, m)、1.40~1.47(2H, m)、0.92~1.04(15H, m).

実施例 7 5

N-[1-(butyl-4-{3-[3-(ethylamino)-3-methylprop-1-enyl}phenyl]-1-(prop-1-enyl)-1,2-dihydro-2-oxo-1,8-naphthalimide] -N'-(2,6-diisopropylphenyl)ウレアの合成

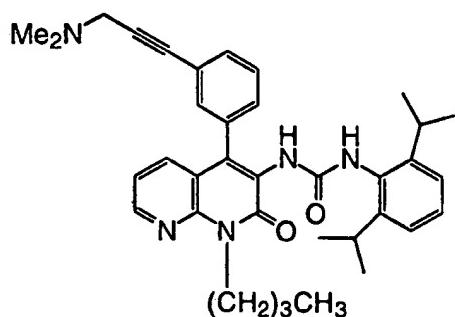


N-[1-(butyl-4-{3-[3-(3-aminopropylamino)-3-methyl-1-propynyl]phenyl}-1,2-dihydro-2-oxo-1,8-naphthalimide)-N'-(2,6-diisopropylphenyl)urea] 30 mg (0.05 mmol) のエタノール 1 ml 溶液に、アセトアルデヒド 22 mg (0.49 mmol) とソジウムシアノボロハイドライド 9 mg (0.147 mmol) を加え、2 時間攪拌した。氷水を加え、濃アンモニア水で塩基性となし、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水洗し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。減圧下濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(2%メタノール/クロロホルム)で精製後、塩酸塩となし、表題化合物を 24 mg (0.04 mmol) 得た。

塩酸塩 $^1\text{H-NMR}$ δ (DMSO- d_6) 9.36 (2H, brs)、8.62 (1H, d, $J=3.9\text{Hz}$)、8.03 (1H, s)、7.89 (1H, s)、7.51~7.55 (3H, m)、7.40~7.44 (2H, m)、7.25~7.29 (1H, m)、7.13~7.19 (1H, m)、7.04 (2H, d, $J=7.5\text{Hz}$)、4.54 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$)、3.12 (2H, brs)、2.76 (2H, brs)、1.66~1.75 (2H, m)、1.66 (6H, s)、1.40~1.47 (2H, m)、1.25 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$)、0.95~1.14 (15H, m).

実施例 7 6

N-[1-(butyl-4-{3-[3-(3-dimethylaminopropylamino)-1-propenyl]phenyl}-1,2-dihydro-2-oxo-1,8-naphthalimide)-N'-(2,6-diisopropylphenyl)urea] の合成

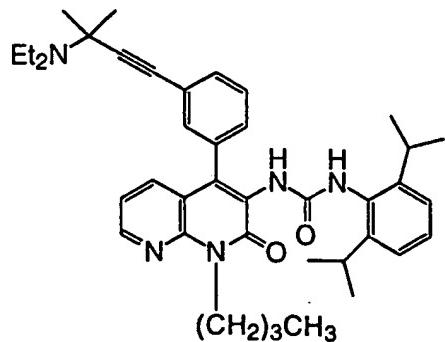


実施例 7 5 と同様にして、N-[1-ブチル-4-{3-(3-アミノ-1-プロピニル)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアとホルムアルデヒドから表題化合物を合成した。

塩酸塩 ¹H-NMR δ (DMSO-d₆) 10.62(1H, brs)、8.62~8.63(1H, m)、8.00(1H, s)、7.89(1H, s)、7.50~7.63(4H, m)、7.43(1H, d, J=7.3Hz)、7.27(1H, dd, J=7.7Hz, 4.4Hz)、7.13~7.18(1H, m)、7.03(2H, d, J=7.5Hz)、4.52~4.57(2H, m)、4.32(2H, s)、2.84(6H, s)、2.73~2.84(2H, m)、1.70~1.75(2H, m)、1.39~1.47(2H, m)、0.95~1.11(15H, m).

実施例 7 7

N-[1-ブチル-4-{3-(3-ジエチルアミノ-3-メチル-1-ブチニル)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

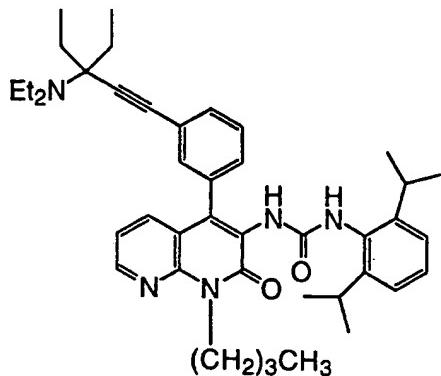


N-[1-ブチル-4-[3-(3-アミノ-3-メチル-1-ブチニル)フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア 126 mg(0.22 mmol)のDMF 3 ml溶液に、炭酸カリウム 300 mg(2.18 mmol)、ヨードエタン 102 mg(0.654 mmol)を加え、室温で1時間攪拌後、50℃まで昇温し、5時間攪拌した。更に、室温にて12時間攪拌後、水に空け、酢酸エチルで抽出した。5%炭酸水素ナトリウム水洗浄、5%食塩水洗浄後、減圧下濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1%メタノール／クロロホルム)で精製して標題化合物を 25 mg(0.04 mmol)を得た。

塩酸塩 mp 144-146℃

実施例 7 8

N-[1-ブチル-4-[3-(3-ジエチルアミノ-3-エチル-1-ペンチニル)フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

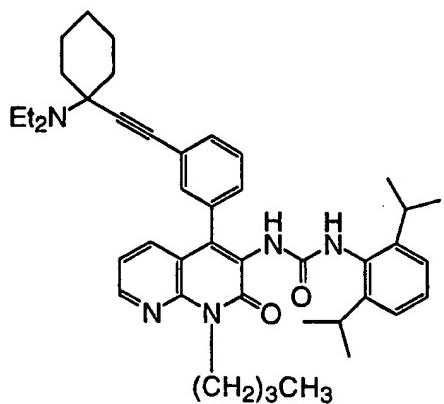


実施例 7 7 と同様にして、N-[1-ブチル-4-[3-(3-アミノ-3-エチル-1-ペンチニル)フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアとヨードエタンから表題化合物を合成した。

塩酸塩 mp 137-139°C

実施例 7 9

N-[1-ブチル-4-[3-{2-(N,N-ジエチルアミノシクロヘキサン-1-イル)エチニル}フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

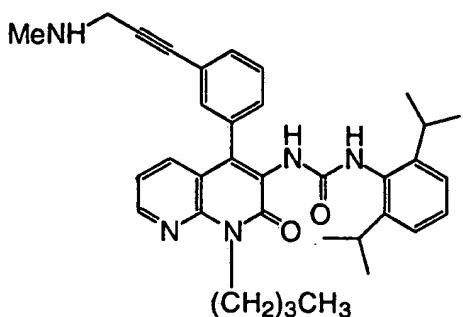


実施例 7 7 と同様にして、N-[1-ブチル-4-[3-{2-(アミノシクロヘキサン-1-イル)エチニル}フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアとヨードエタンから表題化合物を合成した。

塩酸塩 mp 208-212°C

実施例 8 0

N-[1-ブチル-4-{3-(3-メチルアミノ-1-プロピニル)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

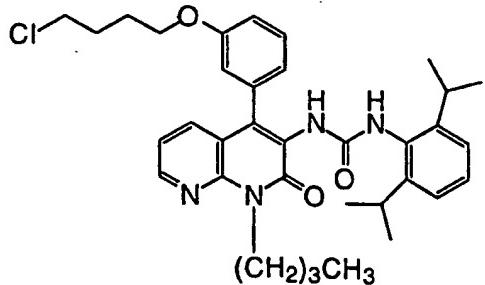


実施例21と同様にして、N-[1-ブチル-4-(3-プロモフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアと3-メチルアミノ-1-プロピンから表題化合物を合成した。

盐酸盐 $^1\text{H-NMR}$ δ (DMSO-d₆) 9.19(2H, brs)、8.61~8.63(1H, m)、8.02(1H, s)、7.90(1H, s)、7.55(2H, s)、7.53(1H, s)、7.44(1H, s)、7.42(1H, brs)、7.25~7.29(1H, m)、7.13~7.18(1H, m)、7.03(2H, d, $J=7.7\text{Hz}$)、4.52~4.57(2H, m)、4.11~4.15(2H, m)、2.73~2.76(2H, m)、2.62(3H, t, $J=5.5\text{Hz}$)、1.71~1.76(2H, m)、1.40~1.47(2H, m)、0.96~1.12(15H, m)。

実施例 8-1

N-[1-ブチル-4-[3-(4-クロロプロトキシ)フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

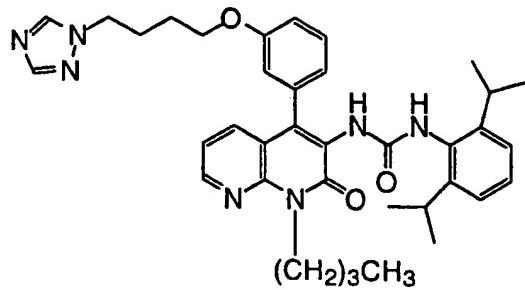


参考例 1 2 と同様にして、N-[1-ブチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアと1-ブロモ-4-クロロブタンから表題化合物を合成した。

¹H-NMR δ (DMSO-d₆) 8.59(1H, dd, J=4.6Hz, 1.7Hz)、7.76(1H, brs)、7.74(1H, brs)、7.62(1H, d, J=6.6Hz)、7.24(1H, dd, J=7.9Hz, 4.6Hz)、7.12~7.18(1H, m)、6.97~7.02(3H, m)、6.89(2H, br)、4.52(2H, t, J=7.3Hz)、4.00(2H, br)、3.67(2H, br)、2.91(2H, m)、1.86(2H, m)、1.72(2H, br)、1.42(2H, m)、1.02(12H, br)、0.97(3H, t, J=7.3Hz).

実施例 8 2

N-[1-ブチル-4-[3-[4-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)ブトキシ]フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成



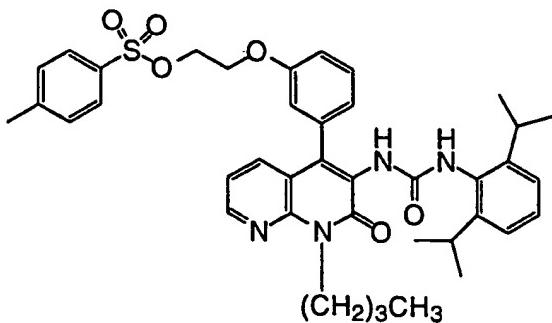
N-[1-ブチル-4-[3-(4-クロロブトキシ)フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア 5.5g(9.13mmol)のDMF 100ml溶液に、炭酸カリウム 1.89g(13.7mmol)、ヨウ化カリウム 0.30g(1.83mmol)、1,2,4-トリアゾール 0.94g(13.7mmol)を加え、40~50℃にて11時間攪拌した。水

に空け、酢酸エチル抽出、水洗、飽和食塩水洗後、減圧下濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して表題化合物のフリーアイドを 5.37 g(8.46 mmol) 得た。

塩酸塩 $^1\text{H-NMR}$ δ (DMSO-d₆) 8.60(1H, dd, J=4.6Hz, 1.7Hz)、8.50(1H, s)、7.93(1H, s)、7.77(1H, brs)、7.74(1H, brs)、7.61(1H, dd, J=8.1Hz, 1.7Hz)、7.39(1H, dd, J=7.9Hz, 7.9Hz)、7.24(1H, dd, J=7.9Hz, 4.6Hz)、7.13(1H, m)、6.98~7.04(3H, m)、6.86~6.91(2H, m)、4.52(2H, t, J=7.3Hz)、4.23(2H, t, J=6.8Hz)、3.98(2H, t, J=6.1Hz)、2.90(2H, m)、1.93(2H, m)、1.65~1.72(4H, m)、1.43(2H, m)、1.00(12H, br)、0.97(3H, t, J=7.5Hz).

実施例 8 3

N-[1-ブチル-4-[3-{2-(p-トルエンスルホニルオキシ)エトキシ}フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成



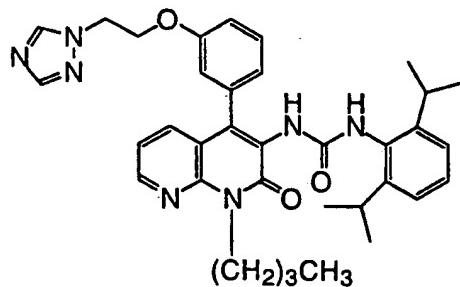
N-[1-ブチル-4-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア 2.02 g(3.63 mmol) の THF 20 ml 溶液に、p-トルエンスルホニルクロライド 0.69 g(3.63 mmol)、トリエチルアミン 0.40 g(3.99 mmol) を加え、40~50°C にて、8 時間攪拌した。水に空け、酢酸エチルで

抽出し、水洗、飽和食塩水洗後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。減圧下濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル／ヘキサン 1 / 1)で精製して標題化合物を 1.40 g (1.97 mmol) 得た。

¹H-NMR δ (DMSO-d₆) 8.60 (1H, dd, J=4.6Hz, 1.5Hz)、7.74~7.80 (4H, m)、7.57 (1H, d, J=7.0Hz)、7.45 (2H, d, J=8.4Hz)、7.37 (1H, dd, J=8.1Hz, 7.9Hz)、7.24 (1H, dd, J=7.9Hz, 4.8Hz)、7.15 (1H, t, J=7.5Hz)、7.03 (2H, d, J=7.5Hz)、6.90~6.94 (2H, m)、6.75 (1H, br)、4.52 (2H, t, J=7.3Hz)、4.34 (2H, br)、4.15 (2H, br)、2.88 (2H, m)、1.70 (2H, m)、1.42 (2H, m)、0.99 (12H, br)、0.97 (3H, t, J=7.2Hz)。

実施例 8 4

N - [1 - プチル - 4 - [3 - {2 - (1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル)エトキシ]フェニル] - 1, 2 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - イル] - N' - (2, 6 - ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成



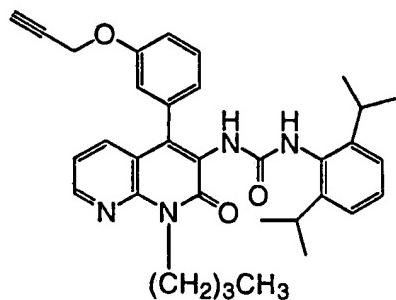
実施例 8 2 と同様にして、N - [1 - プチル - 4 - [3 - {2 - (p - トルエンスルホニルオキシ)エトキシ]フェニル] - 1, 2 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - イル] - N' - (2, 6 - ジイソプロピルフェニル)ウレアと 1, 2, 4 - トリアゾールから表題化合物を合成した。

塩酸塩 ¹H-NMR δ (DMSO-d₆) 8.64 (1H, brs)、8.60 (1H, dd, J=4.6Hz, 1.7Hz)、

8.04(1H, brs)、7.79(1H, brs)、7.76(1H, brs)、7.58(1H, dd, J=8.1Hz, 1.7Hz)、7.38(1H, dd, J=7.9Hz, 7.9Hz)、7.24(1H, dd, J=8.1Hz, 4.6Hz)、7.14(1H, t, J=7.5Hz)、6.98~7.03(3H, m)、6.88~6.93(2H, m)、4.59(2H, m)、4.52(2H, t, J=7.5Hz)、2.85(2H, m)、1.70(2H, m)、1.43(2H, m)、0.97(15H, br).

実施例 8 5

N - [1 - プチル - 4 - {3 - (2 - プロピニルオキシ) フェニル} - 1, 2 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - イル] - N' - (2, 6 - ジイソプロピルフェニル) ウレアの合成

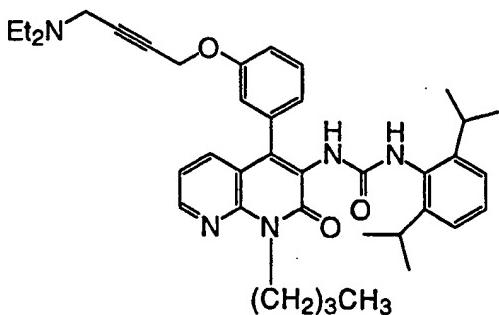


参考例 1 2 と同様にして、N - [1 - プチル - 4 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - イル] - N' - (2, 6 - ジイソプロピルフェニル) ウレアとプロバルギルプロマイドから表題化合物を合成した。

¹H-NMR δ (DMSO-d₆) 8.61(1H, d, J=4.6Hz)、7.77(1H, s)、7.75(1H, s)、7.64(1H, d, J=6.3Hz)、7.43(1H, dd, J=8.3Hz, 7.9Hz)、7.25(1H, dd, J=8.3Hz, 4.6Hz)、6.96~7.18(6H, m)、4.79(2H, d, J=2.3Hz)、4.52(2H, t, J=7.3Hz)、3.60(1H, s)、2.92(2H, m)、1.70(2H, m)、1.46(2H, m)、1.03(12H, br)、1.00(3H, t, J=7.3Hz).

実施例 8 6

N-[1-ブチル-4-[3-[(4-ジエチルアミノ-2-ブチニル)オキシ]フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成



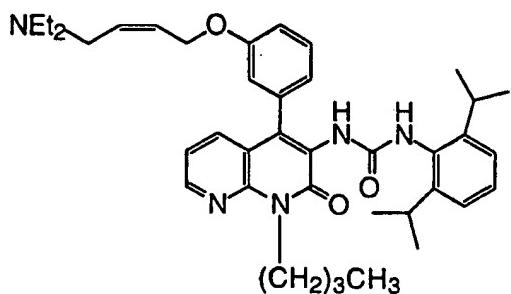
N-[1-ブチル-4-[3-(2-プロピニルオキシ)フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア 1.0 g(1.82 mmol)のジオキサン 10 ml 溶液に、バラホルムアルデヒド 0.37 g、ジエチルアミン 0.26 g(3.63 mmol)、ヨウ化銅(I)を加え、室温にて、2時間攪拌した。エーテルを加え、セライト濾過し、濾液を減圧下濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(2%メタノール/クロロホルム)で精製して標題化合物を 1.05 g(1.65 mmol) 得た。

¹H-NMR δ(DMSO-d₆) 8.61(1H, dd, J=4.2Hz, 1.7Hz)、7.78(1H, brs)、7.76(1H, brs)、7.62(1H, dd, J=8.1Hz, 1.5Hz)、7.42(1H, dd, J=7.9Hz, 7.9Hz)、7.24(1H, dd, J=7.9Hz, 4.6Hz)、6.94~7.18(5H, m)、4.81(2H, brs)、4.53(2H, t, J=7.4Hz)、3.37(2H, brs)、2.94(2H, m)、2.33(4H, q, J=7.2Hz)、1.70(2H, m)、1.44(2H, m)、1.03(12H, br)、0.97(3H, t, J=7.3Hz)、0.86(6H, t, J=7.2Hz).

実施例 8 7

N-[1-ブチル-4-[3-[(シス-4-ジエチルアミノ-2-ブテニル)オキシ]フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イ

ル] - N' - (2, 6 - ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成



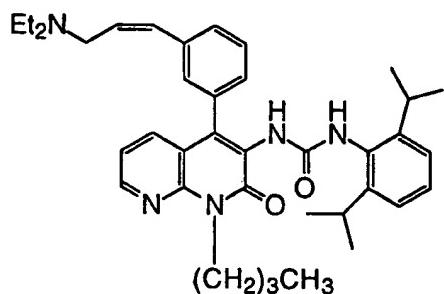
N - [1 - プチル - 4 - [3 - {(4 - ジエチルアミノ - 2 - プチニル)オキシ}フェニル] - 1, 2 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - イル] - N' - (2, 6 - ジイソプロピルフェニル)ウレア 300 mg (0.45 mmol)、リンドラー触媒 (Lindlar catalyst : シグマ アルドリッヂ ジャパン) 20 mg のメタノール 20 ml 懸濁液を水素雰囲気下室温にて、6時間攪拌した。セライトfiltration後、減圧下濃縮した。濃縮物をクロロホルムに溶解し、希アンモニア水洗、水洗、飽和食塩水洗後、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (3 ~ 8 % メタノール / クロロホルム) で精製して標題化合物を 280 mg (0.43 mmol) 得た。

¹H-NMR δ (DMSO-d₆) 8.62 (1H, dd, J=4.6Hz, 1.8Hz)、7.75 (1H, s)、7.62 (1H, dd, J=8.1Hz, 1.8Hz)、7.40 (1H, dd, J=8.1Hz, 8.1Hz)、7.25 (1H, dd, J=8.8Hz, 4.6Hz)、7.15 (1H, t, J=7.6Hz)、7.02 ~ 7.05 (3H, m)、6.90 ~ 6.93 (2H, m)、5.75 (1H, br)、5.67 (1H, dt, J=11.2Hz, 6.2Hz)、4.65 (2H, br)、4.52 (2H, t, J=7.4Hz)、3.13 (2H, br)、2.91 (2H, m)、2.45 (4H, br)、1.71 (2H, m)、1.42 (2H, m)、0.90 ~ 1.08 (2H, m).

実施例 8 8

N - [1 - プチル - 4 - {3 - (シス - 3 - ジエチルアミノ - 1 - プロペニル)

フェニル] - 1, 2 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - イル] - N' - (2, 6 - ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

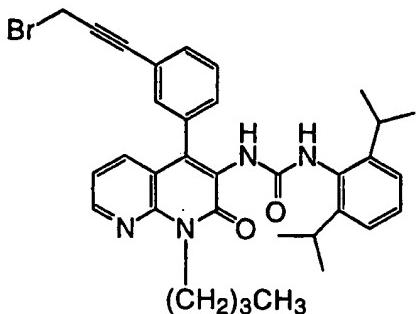


実施例 8 7 と同様にして、N - [1 - プチル - 4 - (3 - ジエチルアミノ - 1 - プロピニルフェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - イル] - N' - (2, 6 - ジイソプロピルフェニル)ウレアから表題化合物を合成した。

¹H-NMR δ (CD₃OD) 8.60(1H, m)、7.66(1H, d, J=6.6Hz)、7.53(1H, dd, J=7.7Hz, 7.7Hz)、7.38(1H, d, J=7.5Hz)、7.36(2H, m)、7.15~7.22(2H, m)、7.06(2H, d, J=7.3Hz)、6.72(1H, d, J=11.6Hz)、5.81(1H, dt, J=11.6Hz, 5.1Hz)、4.64(2H, d, J=7.5Hz)、3.47(2H, d, J=5.1Hz)、2.90(2H, br)、2.50(4H, m)、1.80(2H, m)、1.50(2H, m)、0.92~1.09(21H, m).

実施例 8 9

N - [1 - プチル - 4 - {3 - (3 - プロモ - 1 - プロピニル)フェニル} - 1, 2 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - イル] - N' - (2, 6 - ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

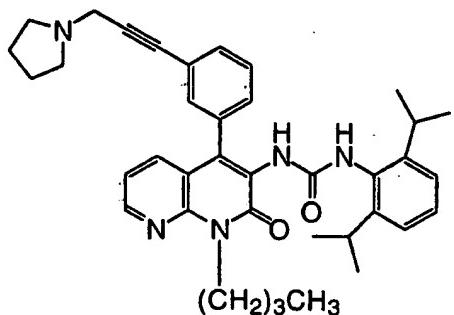


N - [1 - ブチル - 4 - {3 - (3 - ヒドロキシ - 1 - プロピニル) フェニル} - 1, 2 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - イル] - N' - (2, 6 - ジイソプロピルフェニル) ウレア 9.0 mg (0.16 mmol) の塩化メチレン 1.5 ml 溶液に、四臭化炭素 8.1 mg (0.245 mmol)、トリフェニルホスフィン 5.1 mg (0.196 mmol) を氷冷下にて加え、30 分間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水洗後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン 1 / 5) で精製して標題化合物を 5.3 mg (0.086 mmol) 得た。

¹H-NMR δ (CD₃OD) 8.58 (1H, d, J=3.9Hz)、7.66 (1H, d, J=7.9Hz)、7.38~7.56 (4H, m)、7.15~7.17 (2H, m)、7.07 (2H, d, J=7.5Hz)、4.64 (2H, t, J=6.8Hz)、4.27 (2H, s)、1.73~1.81 (2H, m)、1.42~1.52 (2H, m)、1.10~1.11 (12H, m)、1.01 (3H, t, J=7.3Hz).

実施例 9 0

N - [1 - ブチル - 4 - [3 - {3 - (1 - ピロリジニル) - 1 - プロピニル} フェニル] - 1, 2 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - イル] - N' - (2, 6 - ジイソプロピルフェニル) ウレアの合成

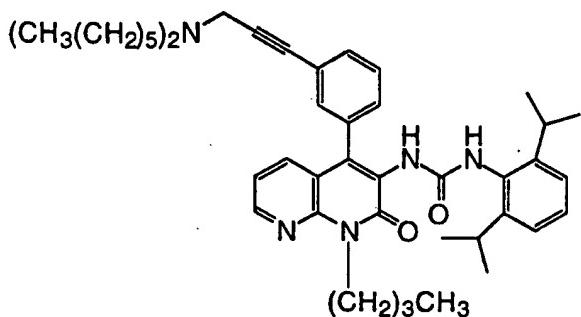


N-[1-ブチル-4-[3-(3-プロモ-1-プロピニル)フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア 400mg(0.65mmol)のTHF 5ml溶液に、ピロリジン 139mg(1.96mmol)を加え、室温にて4時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出し、水洗、飽和食塩水洗後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。減圧下濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製して標題化合物を 340mg(0.56mmol)得た。

塩酸塩 $^1\text{H-NMR}$ δ (DMSO- d_6) 11.04(1H, br)、8.62(1H, d, $J=4.6\text{Hz}$)、8.01(1H, brs)、7.90(1H, brs)、7.41~7.61(5H, m)、7.27(1H, dd, $J=7.9\text{Hz}, 4.6\text{Hz}$)、7.16(1H, t, $J=7.5\text{Hz}$)、7.03(2H, d, $J=7.5\text{Hz}$)、4.54(2H, t, $J=7.5\text{Hz}$)、4.38(2H, s)、3.53(2H, br)、3.14(2H, br)、2.89(2H, br)、2.00(4H, br)、1.73(2H, m)、1.43(2H, m)、0.95~1.09(15H, m).

実施例 9 1

N-[1-ブチル-4-[3-[3-(N,N-ジヘキシルアミノ)-1-プロピニル]フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

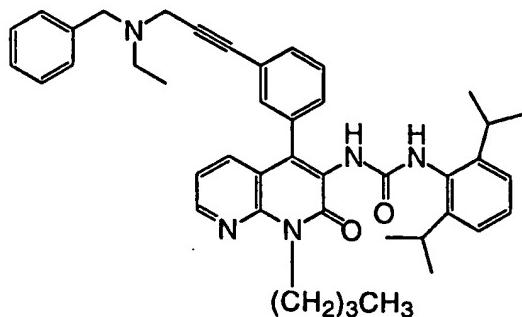


実施例 9 0 と同様にして、N-[1-ブチル-4-[3-(3-ブロモ-1-プロピニル)フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアとジヘキシルアミンから標題化合物を合成した。

塩酸塩 $^1\text{H-NMR}$ δ (DMSO- d_6) 8.61(1H, m)、8.04(1H, brs)、7.90(1H, brs)、7.42~7.59(5H, m)、7.26(1H, m)、7.15(1H, t, $J=7.2\text{Hz}$)、7.02(2H, d, $J=7.2\text{Hz}$)、4.54(2H, t, $J=7.7\text{Hz}$)、4.35(2H, br)、3.14(4H, br)、2.77(2H, br)、1.70(6H, br)、1.43(2H, m)、1.28(12H, br)、0.95~1.03(15H, m)、0.83(6H, br).

実施例 9 2

N-[1-ブチル-4-[3-[3-(N-ベンジル-N-エチルアミノ)-1-プロピニル]フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成



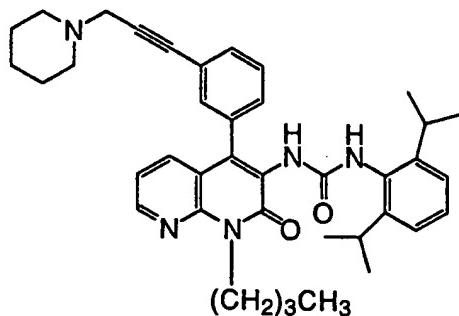
実施例 9 0 と同様にして、N-[1-ブチル-4-[3-(3-ブロモ-1-プロ

ピニル)フェニル} - 1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] - N' -(2, 6-ジイソプロピルフェニル)ウレアとN-エチルベンジルアミンから標題化合物を合成した。

塩酸塩 $^1\text{H-NMR}$ δ (DMSO-d₆) 11.16(1H, br)、8.62(1H, d, J=4.2Hz)、8.03(1H, brs)、7.91(1H, brs)、7.45~7.63(10H, m)、7.37(1H, dd, J=7.7Hz, 4.4Hz)、7.15(1H, t, J=7.5Hz)、7.03(2H, d, J=7.5Hz)、4.55(2H, t, J=7.4Hz)、4.26~4.43(3H, m)、4.10(1H, brd, J=18Hz)、3.21(2H, br)、2.80(2H, m)、1.73(2H, m)、1.43(2H, m)、1.32(3H, br)、0.96~1.08(15H, m).

実施例 9 3

N-[1-ブチル-4-[3-{3-(1-ピペリジニル)-1-プロピニル}フェニル]-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] - N' -(2, 6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

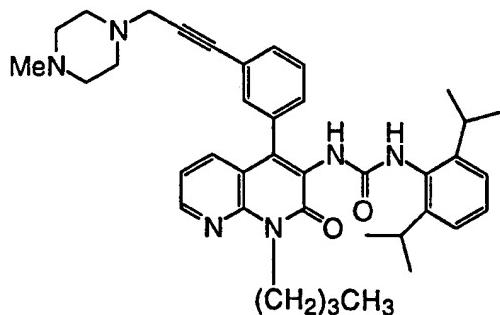


実施例 9 0 と同様にして、N-[1-ブチル-4-{3-(3-ブロモ-1-プロピニル)フェニル} - 1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] - N' -(2, 6-ジイソプロピルフェニル)ウレアとピペリジンから標題化合物を合成した。

塩酸塩 mp 160~162°C

実施例 9 4

N - [1 - プチル - 4 - [3 - {3 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) - 1 - プロピニル} フェニル] - 1, 2 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - イル] - N' - (2, 6 - ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

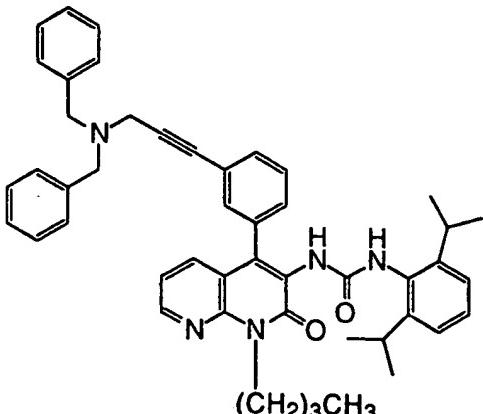


実施例 90 と同様にして、N - [1 - プチル - 4 - {3 - (3 - プロモ - 1 - プロピニル)フェニル} - 1, 2 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - イル] - N' - (2, 6 - ジイソプロピルフェニル)ウレアと 1 - メチルピペラジンから標題化合物を合成した。

塩酸塩 mp 157 - 161°C

実施例 95

N - [1 - プチル - 4 - [3 - {3 - (N, N - ジベンジルアミノ) - 1 - プロピニル} フェニル] - 1, 2 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - イル] - N' - (2, 6 - ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成



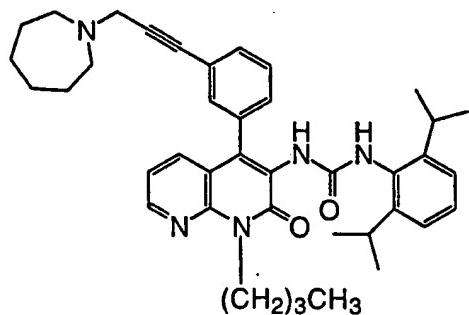
実施例 90 と同様にして、N - [1 - プチル - 4 - {3 - (3 - プロモ - 1 - プロ

ピニル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - イル] - N' - (2, 6 - ジイソプロピルフェニル)ウレアとジベンジルアミンから標題化合物を合成した。

塩酸塩 IR(KBr) 2962, 2870, 1704, 1646, 1585, 1500, 1456cm⁻¹

実施例 9 6

N - [1 - プチル - 4 - {3 - [3 - (1 - ホモピペリジニル) - 1 - プロピニル] フェニル] - 1, 2 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - イル] - N' - (2, 6 - ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

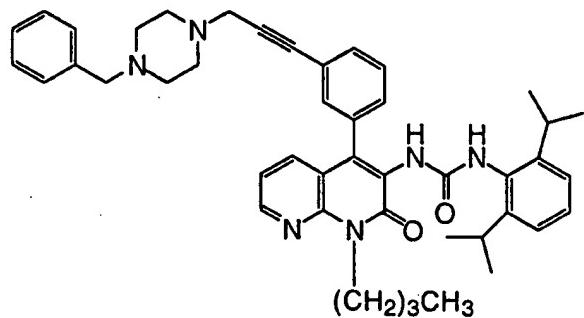


実施例 9 0 と同様にして、N - [1 - プチル - 4 - {3 - (3 - プロモ - 1 - プロピニル) フェニル] - 1, 2 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - イル] - N' - (2, 6 - ジイソプロピルフェニル)ウレアとホモピペリジンから標題化合物を合成した。

塩酸塩 ¹H-NMR δ (DMSO-d₆) 10.88(1H, br)、8.62(1H, dd, J=4.6Hz, 1.7Hz)、8.02(1H, brs)、7.91(1H, brs)、7.51~7.62(3H, m)、7.49(1H, br)、7.42(1H, d, J=7.5Hz)、7.26(1H, dd, J=8.1Hz, 4.6Hz)、7.15(1H, t, J=7.5Hz)、7.03(2H, d, J=7.5Hz)、4.54(2H, t, J=7.3Hz)、4.34(2H, d, J=4.2Hz)、3.48(2H, m)、3.20(3H, m)、2.79(2H, br)、1.85(4H, br)、1.57~1.78(6H, m)、1.43(2H, m)、0.96~1.03(15H, m)。

実施例 9 7

N-[1-ブチル-4-[3-{3-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)-1-プロピニル}フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

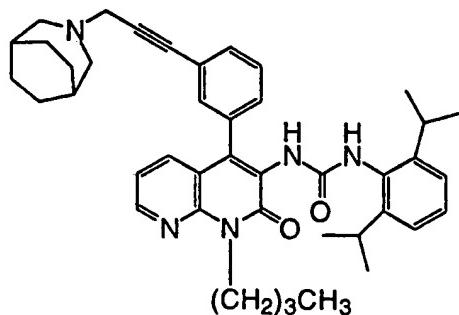


実施例 9 0 と同様にして、N-[1-ブチル-4-[3-(3-プロモ-1-プロピニル)フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアと1-ベンジルピペラジンから標題化合物を合成した。

塩酸塩 $^1\text{H-NMR}$ δ (DMSO-d₆) 8.61(1H, dd, J=4.6Hz, 1.3Hz)、7.96(1H, brs)、7.91(1H, brs)、7.37~7.64(11H, m)、7.26(1H, dd, J=7.9Hz, 4.6Hz)、7.15(1H, t, J=7.7Hz)、7.03(2H, d, J=7.7Hz)、4.53(2H, t, J=7.2Hz)、4.33(2H, br)、4.04(2H, br)、3.23~3.37(8H, br)、2.81(2H, m)、1.74(2H, m)、1.42(2H, m)、0.95~1.03(15H, m).

実施例 9 8

N-[1-ブチル-4-[3-{3-(3-アザビシクロ[3,3,2]ノナン-3-イル)-1-プロピニル}フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

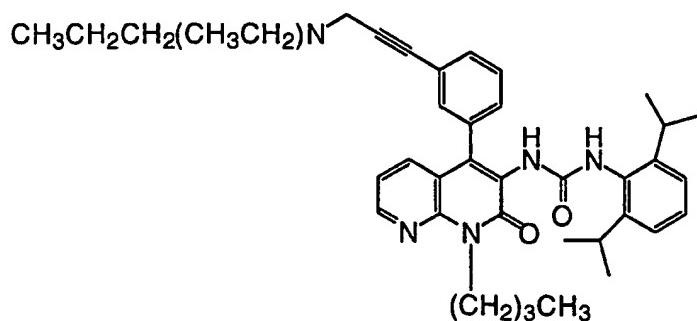


実施例 9 0 と同様にして、N-[1-ブチル-4-[3-(3-プロモ-1-プロピニル)フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアと3-アザビシクロ[3,3,2]ノナンから標題化合物を合成した。

塩酸塩 mp 171-176°C

実施例 9 9

N-[1-ブチル-4-[3-[3-(N-エチル-N-プロピルアミノ)-1-プロピニル]フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

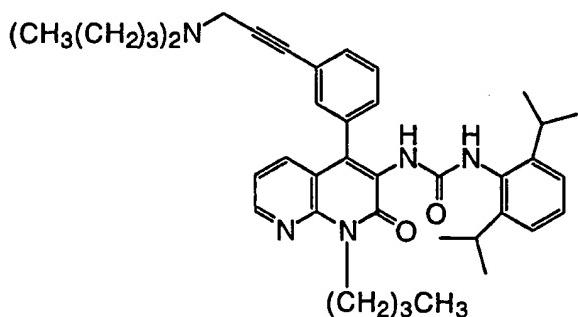


実施例 9 0 と同様にして、N-[1-ブチル-4-[3-(3-プロモ-1-プロピニル)フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアとN-エチルプロピルアミンから標題化合物を合成した。

塩酸塩 mp 163-166.5°C

実施例 100

N-[1-ブチル-4-[3-{3-(ジブチルアミノ)-1-プロピニル}フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

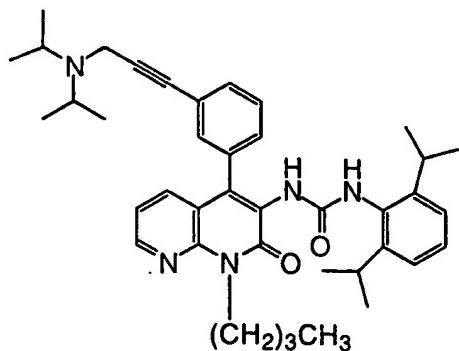


実施例 90 と同様にして、N-[1-ブチル-4-{3-(3-ブロモ-1-プロピニル)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアとジブチルアミンから標題化合物を合成した。

塩酸塩 m p 138-141.5°C

実施例 101

N-[1-ブチル-4-[3-{3-(ジイソプロピルアミノ)-1-プロピニル}フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

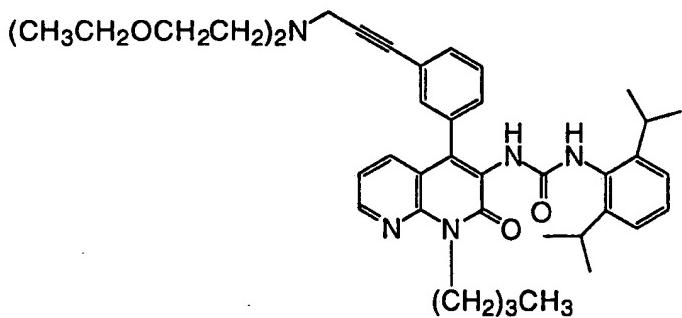


実施例 90 と同様にして、N-[1-ブチル-4-{3-(3-ブロモ-1-プロピニル)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアとジイソプロピルアミンから標題化合物を合成した。

塩酸塩 m p 152-154°C

実施例 102

N-[1-ブチル-4-[3-{3-ジ(2-エトキシエチル)アミノ-1-プロピニル}フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成



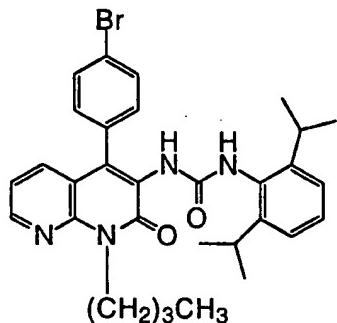
実施例 90 と同様にして、N-[1-ブチル-4-{3-(3-ブロモ-1-プロピニル)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアとジ(2-エトキシエチル)アミンから標題化合物を合成した。

塩酸塩 $^1\text{H-NMR}$ δ (DMSO-d₆) 10.68(1H, br)、8.62(1H, d, J=4.6Hz)、8.03(1H, brs)、7.91(1H, brs)、7.51~7.61(3H, m)、7.49(1H, brs)、7.43(1H, d, J=7.0Hz)、7.26(1H, dd, J=7.9Hz, 4.6Hz)、7.15(1H, t, J=7.7Hz)、7.03(2H, d, J=7.7Hz)、4.54(2H, t, J=7.3Hz)、4.41(2H, brs)、3.76(4H, brs)、3.45~3.52(8H, m)、2.80(2H, br)、1.73(2H, m)、1.45(2H, m)、1.12(6H, t, J=7.0Hz)、

0.95~1.03(15H, m).

実施例 103

N-[1-ブチル-4-(4-ブロモフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

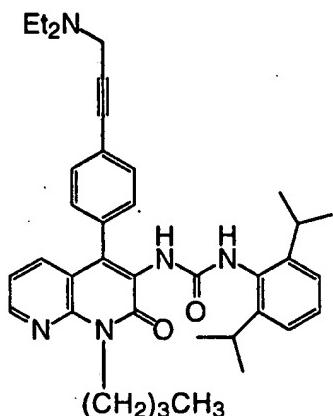


参考例 10と同様にして、1-ブチル-4-(4-ブロモフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸と2,6-ジイソプロピルアニリンから標題化合物を合成した。

mp 193~195°C

実施例 104

N-[1-ブチル-4-{4-(3-ジエチルアミノ-1-プロピニル)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

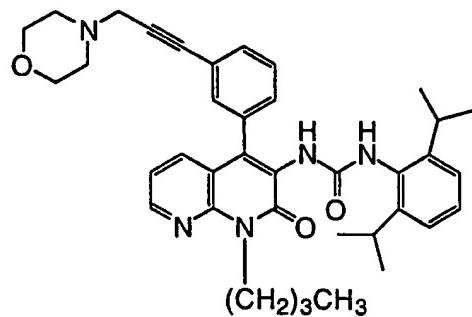


実施例 21 と同様にして、N-[1-ブチル-4-(4-プロモフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアと3-ジエチルアミノ-1-プロピンから標題化合物を合成した。

塩酸塩 m p 208-210°C

実施例 105

N-[1-ブチル-4-[3-(3-(モルホリン-4-イル)-1-プロピニル)フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

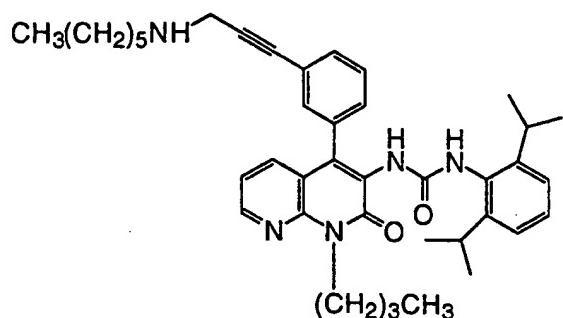


実施例 90 と同様にして、N-[1-ブチル-4-[3-(3-ブロモ-1-プロピニル)フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアとモルホリンから標題化合物を合成した。

塩酸塩 mp 212-214°C

実施例 106

N-[1-ブチル-4-{3-(3-ヘキシルアミノ-1-プロピニル)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

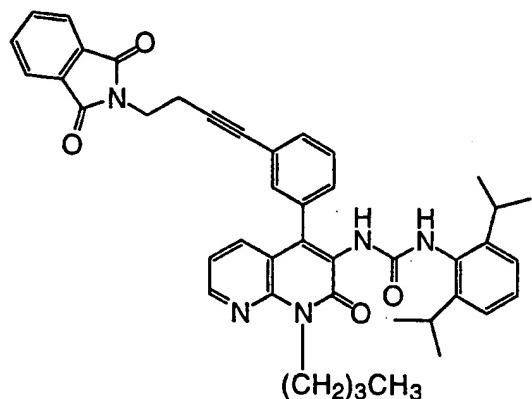


実施例 90 と同様にして、N-[1-ブチル-4-{3-(3-プロモ-1-プロピニル)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアとヘキシルアミンから標題化合物を合成した。

塩酸塩 mp 187-189°C

実施例 107

N-[1-ブチル-4-{3-(4-フタルイミド-1-ブチニル)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

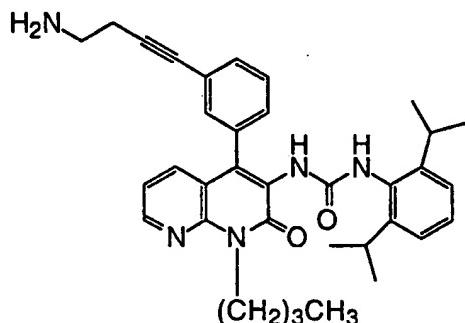


実施例 21 と同様にして、N-[1-ブチル-4-(3-プロモフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアと4-フタルイミド-4-ブチンから標題化合物を合成した。

¹H-NMR δ (CD₃OD) 8.61(1H, dd, J=4.8Hz, 1.7Hz)、7.78~7.85(3H, m)、7.71~7.74(1H, m)、7.62(1H, dd, J=8.1Hz, 1.7Hz)、7.39~7.42(2H, m)、7.14~7.31(5H, m)、7.03(2H, d, J=7.5Hz)、4.64(2H, t, J=7.7Hz)、3.94(2H, t, J=6.8Hz)、2.84(2H, t, J=5.0Hz)、1.77~1.80(2H, m)、1.46~1.54(2H, m)、1.00~1.18(15H, m).

実施例 108

N-[1-ブチル-4-{3-(4-アミノ-1-ブチニル)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

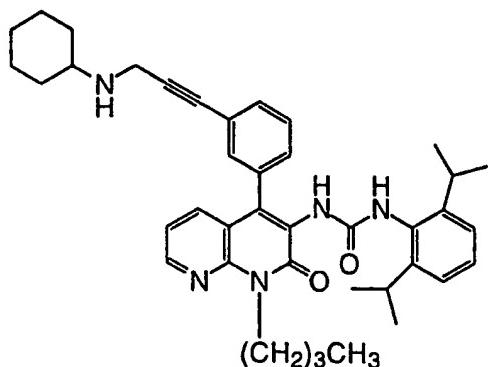


N-[1-(4-aminobutyl)-4-{3-(4-phenylbutynyl)-1-phenyl}-1,2-dihydro-2H-1,8-naphthalimide]urea 50 mg (0.072 mmol) のエタノール 1 ml 溶液に 30% メチルアミンエタノール溶液 1.0 ml を加え、室温にて攪拌した。溶媒を減圧下留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(5%メタノール／クロロホルム)で精製して標題化合物を 33 mg (0.058 mmol) 得た。

¹H-NMR δ (CD₃OD) 8.49 (1H, dd, J=4.6Hz, 1.7Hz)、7.56 (1H, dd, J=8.1Hz, 1.7Hz)、7.31~7.43 (3H, m)、7.23 (1H, d, J=7.3Hz)、7.01~7.12 (2H, m)、6.97 (2H, d, J=7.3Hz)、4.52 (2H, t, J=7.5Hz)、2.47 (2H, t, J=6.4Hz)、1.63~1.73 (2H, m)、1.33~1.45 (2H, m)、1.00 (12H, d, J=6.4Hz)、0.91 (3H, t, J=7.3Hz)

実施例 109

N-[1-(4-aminobutyl)-4-{3-(3-silyloxy-1-propinyl)-1-phenyl}-1,2-dihydro-2H-1,8-naphthalimide]urea の合成

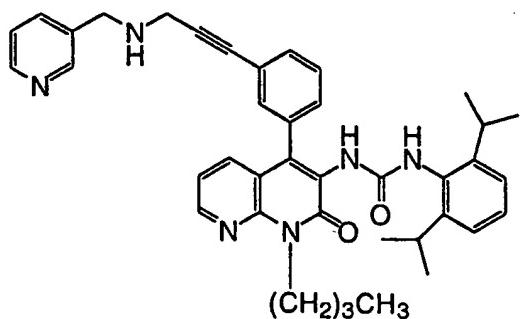


実施例 90 と同様にして、N-[1-ブチル-4-[3-(3-ブロモ-1-プロピニル)フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル] - N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアとシクロヘキシリルアミンから標題化合物を合成した。

塩酸塩 mp 186-187°C

実施例 110

N-[1-ブチル-4-[3-[3-(3-ピリジルメチルアミノ)-1-プロピニル]フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル] - N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

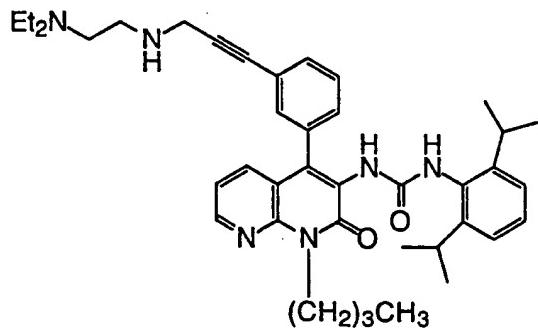


実施例 90 と同様にして、N-[1-ブチル-4-[3-(3-ブロモ-1-プロピニル)フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル] - N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアと3-(アミノメチル)ピリジンから標題化合物を合成した。

塩酸塩 $^1\text{H-NMR}$ δ (DMSO-d₆) 10.29(2H, brs)、8.98(1H, s)、8.79(1H, s)、8.63(1H, d, J=3.9Hz)、8.46(1H, d, J=7.3Hz)、8.03(1H, s)、7.97(1H, s)、7.83(1H, dd, J=7.0Hz, 7.0Hz)、7.53~7.59(3H, m)、7.48(1H, s)、7.42(1H, d, J=7.2Hz)、7.28(1H, dd, J=7.9Hz, 5.0Hz)、7.16(1H, dd, J=7.3Hz, 7.3Hz)、7.03(2H, d, J=7.3Hz)、4.54(2H, t, J=7.5Hz)、4.42(2H, s)、4.21(2H, s)、4.20(2H, s)、2.80(2H, brs)、1.76(2H, m)、1.40~1.47(2H, m)、0.95~1.03(15H, m).

実施例 1 1 1

N-[1-ブチル-4-[3-{3-(2-ジエチルアミノエチル)アミノ-1-ブロピニル}フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル] -N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成



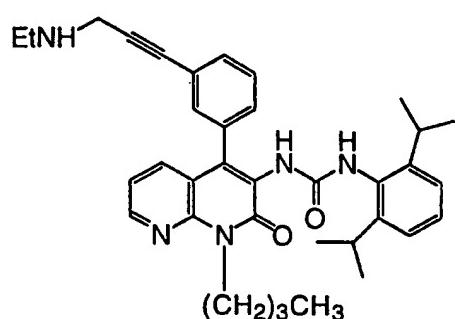
実施例 9 0 と同様にして、N-[1-ブチル-4-[3-(3-ブロモ-1-ブロピニル)フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル] -N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアとN,N-ジエチルエチレンジアミンから標題化合物を合成した。

塩酸塩 $^1\text{H-NMR}$ δ (CD₃OD) 8.62(1H, dd, J=4.6Hz, 1.7Hz)、7.54~7.66(4H, m)、7.47(1H, d, J=7.7Hz)、7.22(1H, dd, J=8.1Hz, 4.6Hz)、7.17(1H, d, J=7.7Hz)、7.08(2H, d, J=7.5Hz)、4.65(2H, t, J=7.5Hz)、4.30(2H, s)、3.65(2H, t,

$J=7.9\text{Hz}$)、3.51(2H, t, $J=7.7\text{Hz}$)、2.87(2H, brd)、1.77~1.87(2H, m)、1.46~1.54(2H, m)、1.29~1.40(6H, m)、1.02~1.10(15H, m).

実施例 1 1 2

N-[1-ブチル-4-[3-(3-エチルアミノ-1-プロピニル)フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

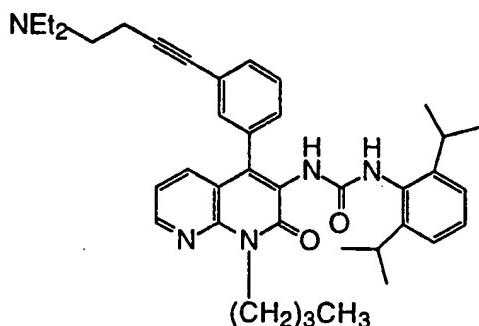


実施例 9 0 と同様にして、N-[1-ブチル-4-[3-(3-ブロモ-1-プロピニル)フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアとエチルアミンから標題化合物を合成した。

塩酸塩 mp 158~160°C

実施例 1 1 3

N-[1-ブチル-4-[3-(4-ジエチルアミノ-1-ブチニル)フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

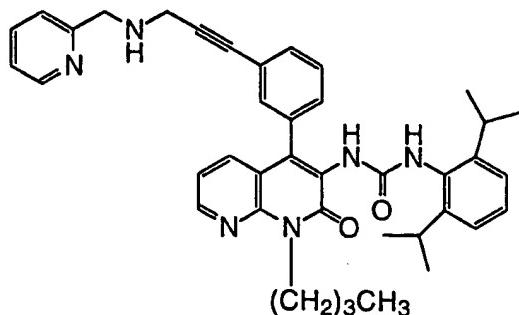


実施例 77 と同様にして、N-[1-ブチル-4-{3-(4-アミノ-1-ブチニル)フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル] - N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアとヨウ化エチルから標題化合物を合成した。

塩酸塩 $^1\text{H-NMR}$ δ (DMSO- d_6) 10.44(1H, brs)、8.62(1H, d, $J=4.4\text{Hz}$)、7.97(1H, s)、7.89(1H, s)、7.55(1H, d, $J=7.7\text{Hz}$)、7.49(2H, d, $J=4.4\text{Hz}$)、7.26(1H, dd, $J=7.7\text{Hz}, 4.4\text{Hz}$)、7.16(1H, dd, $J=7.7\text{Hz}, 7.7\text{Hz}$)、7.03(2H, d, $J=7.7\text{Hz}$)、4.54(2H, t, $J=7.2\text{Hz}$)、3.29(2H, m)、3.15~3.17(4H, m)、3.00(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$)、2.82(2H, brs)、1.73(2H, m)、1.40~1.47(2H, m)、1.22(6H, t, $J=7.3\text{Hz}$)、0.95~1.04(15H, m).

実施例 114

N-[1-ブチル-4-{3-[3-(2-ピリジルメチルアミノ)-1-プロピニル]フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル] - N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

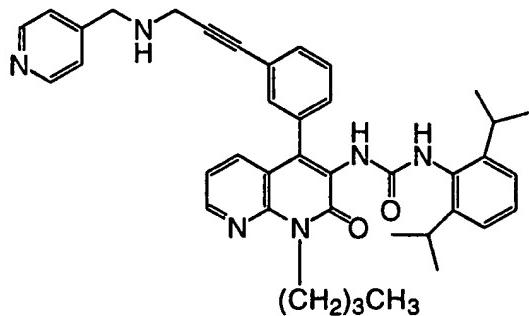


実施例 90 と同様にして、N-[1-ブチル-4-[3-(3-プロモ-1-プロピニル)フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアと2-(アミノメチル)ビリジンから標題化合物を合成した。

塩酸塩 $^1\text{H-NMR}$ δ (CD_3OD) 8.59~8.64(2H, m)、7.85(1H, ddd, $J=7.9\text{Hz}$, 7.9Hz , 1.84Hz)、7.63(1H, d, $J=6.4\text{Hz}$)、7.39~7.62(6H, m)、7.22(1H, dd, $J=7.9\text{Hz}$, 5.5Hz)、7.18(1H, dd, $J=7.7\text{Hz}$, 7.7Hz)、7.07(2H, d, $J=5.5\text{Hz}$)、4.65(2H, t, $J=7.7\text{Hz}$)、4.50(2H, s)、4.28(2H, s)、2.88(2H, brd)、1.72~1.82(2H, m)、1.44~1.54(2H, m)、1.08(12H, m)、1.03(3H, t, $J=7.5\text{Hz}$).

実施例 115

N-[1-ブチル-4-[3-[3-(4-ピリジルメチルアミノ)-1-プロピニル]フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

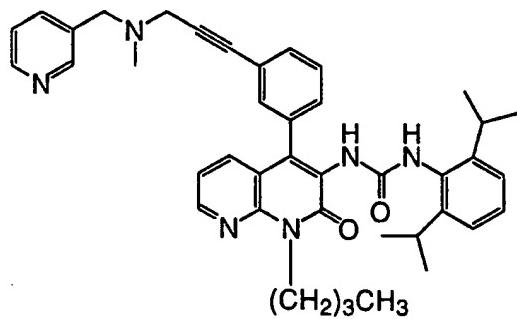


実施例 90 と同様にして、N-[1-ブチル-4-[3-(3-ブロモ-1-プロピニル)フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアと4-(アミノメチル)ピリジンから標題化合物を合成した。

塩酸塩 $^1\text{H-NMR}$ δ (CD_3OD) 8.88(2H, d, $J=4.6\text{Hz}$)、8.61(1H, d, $J=9.4\text{Hz}$)、8.18(2H, d, $J=4.6\text{Hz}$)、7.55~7.63(4H, m)、7.48(1H, d, $J=7.7\text{Hz}$)、7.22(1H, dd, $J=7.9\text{Hz}, 4.4\text{Hz}$)、7.17(2H, d, $J=7.9\text{Hz}$)、7.07(2H, d, $J=7.9\text{Hz}$)、4.70(2H, s)、4.65(2H, t, $J=7.9\text{Hz}$)、4.35(2H, s)、2.86(2H, br)、1.80(2H, m)、1.49~1.52(2H, m)、1.09(12H, brs)、1.03(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$)。

実施例 116

N-[1-ブチル-4-[3-[3-(N-(3-ピリジルメチル)-N-メチルアミノ)-1-プロピニル]フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成



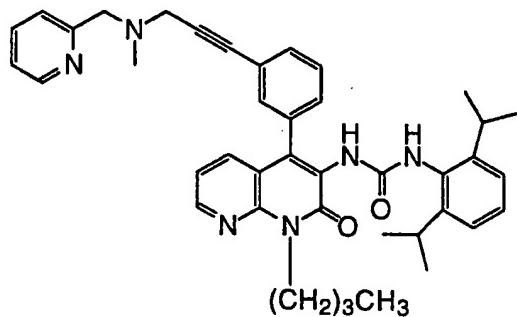
実施例 75 と同様にして、N-[1-ブチル-4-[3-[3-(3-ピリジルメチルアミノ)-1-プロピニル]フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアとホルムルデヒドから標題化合物を合成した。

塩酸塩 $^1\text{H-NMR}$ δ (CD_3OD) 9.04(1H, m)、8.73(1H, m)、8.62(1H, d, $J=5.1\text{Hz}$)、

7.94(1H, m)、7.57~7.67(4H, m)、7.49(1H, d, J=8.3Hz)、7.16~7.25(3H, m)、
7.09(2H, m)、4.64~4.68(4H, m)、4.38(2H, s)、2.85(2H, br)、3.02(3H, s)、
1.80~1.87(2H, m)、1.46~1.52(2H, m)、1.00~1.09(12H, m)、1.03(3H, t,
J=7.3Hz).

実施例 1 1 7

N-[1-ブチル-4-[3-{3-(N-(2-ピリジルメチル)-N-メチルアミノ)-1-プロピニル}フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成



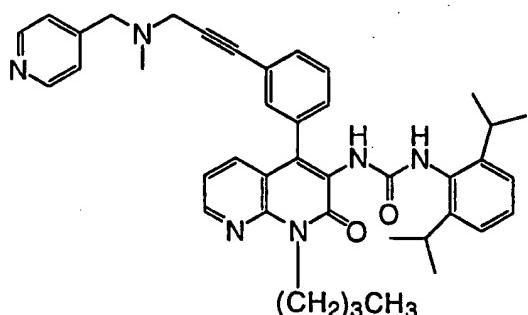
実施例 7 5 と同様にして、N-[1-ブチル-4-[3-{3-(2-ピリジルメチルアミノ)-1-プロピニル}フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアとホルムルデヒドから標題化合物を合成した。

塩酸塩 $^1\text{H-NMR}$ δ (CD_3OD) 8.69(1H, d, J=4.2Hz)、8.62(1H, d, J=3.3Hz)、
7.92(1H, dd, J=7.9Hz)、7.49~7.68(7H, m)、7.16~7.21(2H, m)、7.08(2H, m)、
4.66(2H, t, J=7.7Hz)、4.62(2H, s)、4.40(2H, s)、3.02(2H, br)、3.02(3H, s)
、1.80(2H, m)、1.49~1.52(2H, m)、1.08(12H, brs)、1.03(3H, t, J=7.3Hz).

実施例 1 1 8

N-[1-ブチル-4-[3-{3-(N-(4-ピリジルメチル)-N-メチルア

ミノ) - 1 - プロピニル] フェニル] - 1, 2 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - イル] - N' - (2, 6 - ジイソプロピルフェニル) ウレアの合成

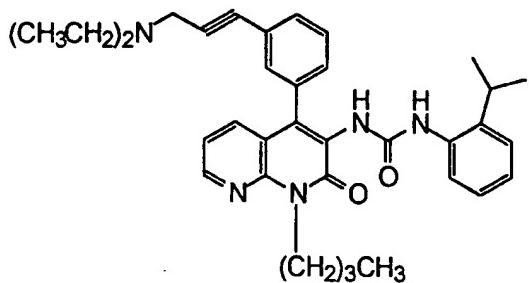


実施例 75 と同様にして、N - [1 - ブチル - 4 - [3 - {3 - (4 - ピリジルメチルアミノ) - 1 - プロピニル] フェニル] - 1, 2 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - イル] - N' - (2, 6 - ジイソプロピルフェニル) ウレアとホルムルデヒドから標題化合物を合成した。

塩酸塩 $^1\text{H-NMR}$ δ (CD_3OD) 8.87(2H, d, $J=5.7\text{Hz}$)、8.62(1H, d, $J=4.8\text{Hz}$)、8.27(2H, d, $J=5.7\text{Hz}$)、7.56~7.70(4H, m)、7.49(1H, d, $J=7.5\text{Hz}$)、7.23(1H, dd, $J=9.2\text{Hz}, 7.2\text{Hz}$)、7.21(1H, dd, $J=6.8\text{Hz}, 6.8\text{Hz}$)、7.07(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$)、4.75(2H, s)、4.66(2H, t, $J=7.2\text{Hz}$)、4.38(2H, s)、3.03(3H, s)、1.80(2H, m)、1.52(2H, m)、1.05~1.08(12H, m)、1.03(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$)。

実施例 119

N - [1 - ブチル - 4 - {3 - (3 - ジエチルアミノ - 1 - プロピニル) フェニル} - 1, 2 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - イル] - N' - (2 - イソプロピルフェニル) ウレアの合成

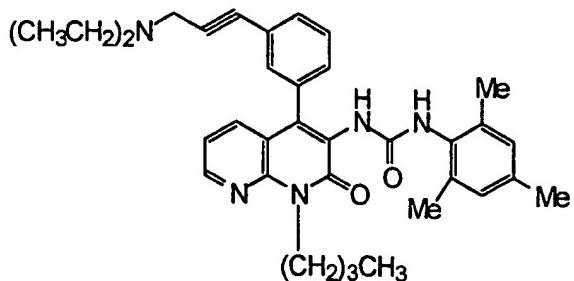


実施例 21 と同様にして、N-[1-ブチル-4-(3-ブロモフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2-イソプロピルフェニル)ウレアと3-ジエチルアミノ-1-プロピンから表題化合物を合成した。

塩酸塩 mp 138-140°C

実施例 120

N-[1-ブチル-4-{3-(3-ジエチルアミノ-1-プロピニル)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,4,6-トリメチルフェニル)ウレアの合成

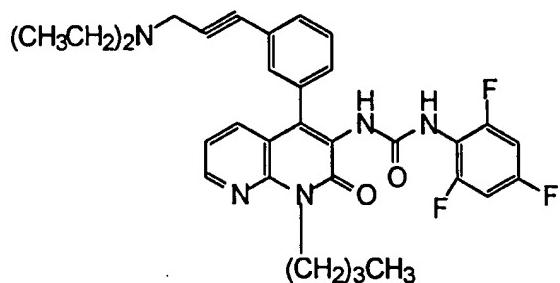


実施例 21 と同様にして、N-[1-ブチル-4-(3-ブロモフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,4,6-トリメチルフェニル)ウレアと3-ジエチルアミノ-1-プロピンから表題化合物を合成した。

¹H-NMR δ (DMSO-d₆) 8.61(1H, dd, J=4.8Hz, 1.8Hz)、7.76(1H, s)、7.56～7.63(2H, m)、7.47(2H, d, J=5.1Hz)、7.32～7.38(2H, m)、7.25(1H, dd, J=9.8Hz, 7.9Hz)、6.77(2H, s)、4.51(2H, brs)、3.59(2H, s)、2.17(3H, s)、1.92(6H, s)、1.71(2H, brs)、1.38～1.46(2H, m)、1.01(6H, t, J=7.2Hz)、0.97(3H, t, J=7.2Hz).

実施例 1 2 1

N-[1-ブチル-4-[3-(3-ジエチルアミノ-1-プロピニル)フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,4,6-トリフルオロフェニル)ウレアの合成

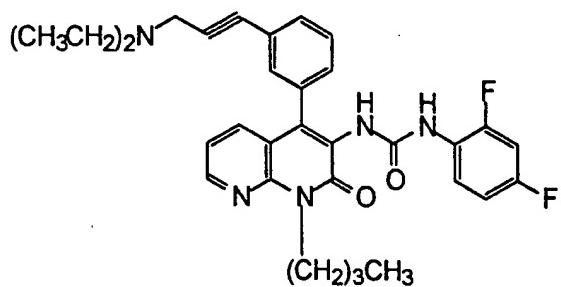


実施例 2 1 と同様にして、N-[1-ブチル-4-(3-ブロモフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,4,6-トリフルオロフェニル)ウレアと3-ジエチルアミノ-1-プロピンから表題化合物を合成した。

¹H-NMR δ (CD₃OD) 8.61(1H, dd, J=4.8Hz, 1.8Hz)、7.67(1H, dd, J=8.1Hz, 1.8Hz)、7.44～7.55(4H, m)、7.35(1H, ddd, J=7.0Hz, 2.0Hz, 2.0Hz)、7.22(1H, dd, J=8.1Hz, 4.8Hz) 6.84(1H, dd, J=9.0Hz, 7.5Hz) 4.61(2H, t, J=7.5Hz) 3.67(2H, s) 2.67(2H, q, J=7.2Hz)、1.72～1.82(2H, m)、1.41～1.54(2H, m)、1.12(6H, t, J=7.3Hz)、1.00(3H, t, J=7.2Hz).

実施例 1 2 2

N-[1-ブチル-4-[3-(3-ジエチルアミノ-1-プロピニル)フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレアの合成

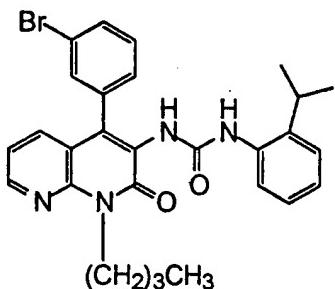


実施例 2 1 と同様にして、N-[1-ブチル-4-(3-ブロモフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレアと3-ジエチルアミノ-1-プロピンから表題化合物を合成した。

¹H-NMR δ (CD₃OD) 8.60(1H, dd, J=4.6Hz, 1.7Hz)、7.76(1H, ddd, J=9.2Hz, 9.2Hz, 5.9Hz)、7.65(1H, 8.1Hz, 1.8Hz)、7.45~7.51(3H, m)、7.33~7.37(1H, m) 7.21(1H, dd, J=7.9Hz, 4.6Hz)、6.89(1H, ddd, J=8.6Hz, 8.6Hz, 2.8Hz) 6.77(1H, dd, J=8.1Hz, 8.1Hz) 4.56(2H, t, J=7.9Hz) 3.61(2H, s) 2.60(4H, q, J=7.3Hz)、1.69~1.76(2H, m)、1.41~1.48(2H, m)、1.07(6H, t, J=7.2Hz)、0.98(3H, t, J=7.5Hz).

実施例 1 2 3

N-[1-ブチル-4-(3-ブロモフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2-イソプロピルフェニル)ウレアの合成

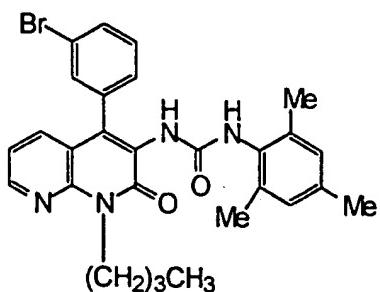


参考例 10 と同様にして 1-ブチル-4-(3-プロモフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸と 2-イソプロピルアニリンから表題化合物を合成した。

¹H-NMR δ (DMSO-d₆) 8.63(1H, dd, J=4.8Hz, 1.7Hz)、8.13(1H, s)、8.08(1H, s)、7.60~7.65(2H, m)、7.57(1H, s)、7.47(1H, dd, J=7.7Hz, 7.7Hz)、7.73(1H, d, J=7.7Hz)、7.28(1H, dd, J=8.1Hz, 4.8Hz)、7.17~7.22(2H, m)、7.04~7.07(2H, m)、4.53(2H, t, J=7.2Hz)、2.92(1H, sep, J=6.8Hz)、1.66~1.68(2H, m)、1.28~1.41(2H, m)、1.00(12H, brs)、0.94(3H, t, J=7.2Hz).

実施例 124

N-[1-ブチル-4-(3-プロモフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,4,6-トリメチルフェニル)ウレアの合成



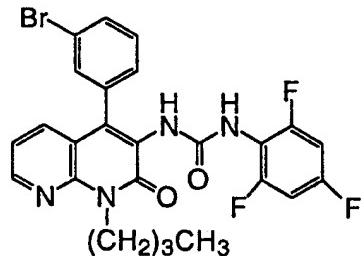
参考例 10 と同様にして 1-ブチル-4-(3-プロモフェニル)-1,2-ジヒ

ドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸と2,4,6-トリメチルアニリンから表題化合物を合成した。

¹H-NMR δ (DMSO-d₆) 8.63(1H, s)、7.93(1H, s)、7.82(1H, s)、7.55~7.65(3H, m)、7.43~7.48(1H, m)、7.34~7.36(1H, m)、7.24~7.29(1H, m)、7.11(2H, d, J=5.9Hz)、6.78(2H, s)、4.52(2H, s)、3.33(2H, m)、2.18(3H, s)、1.92(6H, s)、1.71(2H, m)、1.41(2H, m)、0.97(3H, t, J=7.3Hz).

実施例 1 2 5

N-[1-ブチル-4-(3-プロモフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,4,6-トリフルオロフェニル)ウレアの合成

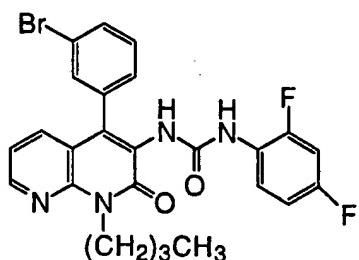


参考例 1 0 と同様にして1-ブチル-4-(3-プロモフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸と2,4,6-トリフルオロアニリンから表題化合物を合成した。

¹H-NMR δ (DMSO-d₆) 8.63(1H, dd, J=4.8Hz, 1.7Hz)、8.18(1H, s)、8.05(1H, s)、7.64(1H, d, J=7.9Hz)、7.57(1H, dd, J=7.9Hz, 1.7Hz)、7.54(1H, dd, J=1.7Hz, 1.7Hz)、7.45(1H, dd, J=7.9Hz, 7.9Hz)、7.34(1H, d, J=7.9Hz)、7.26(1H, dd, J=8.1Hz, 4.8Hz)、7.15(2H, dd, J=9.0Hz, 7.7Hz)、4.49(2H, t, J=7.5Hz) 1.64~1.71(2H, m)、1.36~1.43(2H, m)、0.95(3H, t, J=7.2Hz)

実施例 1 2 6

N - [1 - ブチル - 4 - (3 - プロモフェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - イル] - N' - (2, 4 - ジフルオロフェニル) ウレアの合成



参考例 10 と同様にして 1 - ブチル - 4 - (3 - プロモフェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸と 2, 4 - ジフルオロアミニリンから表題化合物を合成した。

¹H-NMR δ (DMSO-d₆) 8.68(1H, d, J=1.7Hz)、8.63(1H, dd, J=4.6Hz, 1.7Hz)、8.19(1H, s)、7.76(1H, ddd, J=9.2Hz, 9.2Hz, 6.1Hz)、7.63(1H, d, J=8.1Hz)、7.55～7.58(2H, m)、7.47(1H, dd, J=7.7Hz, 7.7Hz)、7.73(1H, d, J=7.5Hz)、7.27(1H, dd, J=8.1Hz, 4.8Hz)、7.23(1H, ddd, J=11.6Hz, 9.0Hz, 2.0Hz)、6.95(1H, dd, J=8.4Hz, 8.4Hz)、4.50(2H, t, J=7.3Hz) 1.64～1.74(2H, m)、1.33～1.46(1H, m)、0.95(3H, t, J=7.3Hz)

本発明化合物の A C A T 阻害活性の評価は以下の方法で実施される。

実験例

1. ウサギ肝臓より調製した標品における A C A T 阻害活性の測定

酵素標本 A C A T は文献 (J. Lipid. Research, 30, 681-690, 1989) に記載の方法に従って、1カ月間 1% コレスステロール食を負荷したニュージーランド白ウサギの肝臓より調製した。A C A T 活性は、文献 (J. Lipid. Research, 24, 1127-1134, 1983) に記載の方法に準じた方法に従って、放射活性体の [1-14C] オレオイル

-CoAと肝臓ミクロソーム画分中に含まれる内因性のコレステロールを用いて、生成したラベル化コレステロールオリエイトの放射活性より酵素活性を算出した。得られた結果を表1に示す。

表1

被験化合物 (実施例No.)	A C A T 阻害率(%)
	1 0 ⁻⁷ M
9 0	3 9

2. ラット腹腔内由来マクロファージにおけるA C A T 阻害活性の測定

ラット腹腔内由来マクロファージは文献 (Biochimica et Biophysica Acta, 1126, 73-80, 1992) に記載の方法に従って調製した。A C A T 活性は、上記文献 (Biochimica et Biophysica Acta, 1126, 73-80, 1992) に記載された方法に準じた方法に従って、放射活性体の[9、10-H]オレイン酸と文献 (Biochimica et Biophysica Acta, 1213, 127-134, 1994) に記載の方法に従って再構成したリポソーム中に含まれる外因性のコレステロールを用いて生成したラベル化コレステリルオリエイトの放射活性により酵素活性を算出した。得られた結果を表2に示す。

表2

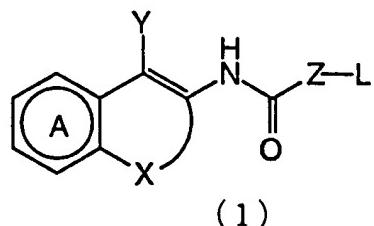
被験化合物 (実施例No.)	A C A T 阻害率(%)
	1 0 ⁻⁷ M
9 0	9 6

産業上の利用可能性

本発明のナフチリジン誘導体またはその酸付加塩はウサギ肝臓より調製した標品及び、ラット腹腔内由来マクロファージにおいてA C A T活性を強力に阻害する。従って、血中脂質低下剤としてのみならず、動脈硬化それ自体、あるいは動脈硬化に関連する諸疾患、例えば、脳梗塞、脳血栓、一過性脳溢血、狭心症、心筋梗塞、末梢性血栓及び閉塞等の予防、治療に有用である。

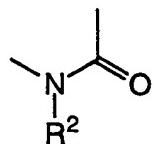
請求の範囲

1. 一般式(1)

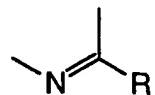


[式中、環Aは置換基を有していてもよいピリジン環を表す；

Xは、式



(式中、R²は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、アルケニル基、置換アルケニル基、アルキニル基、置換アルキニル基、シクロアルキル基、または置換シクロアルキル基を表す)または式



[式中、Rは水素原子または式-O-R¹ (R¹はアルキル基、置換アルキル基、アルケニル基、置換アルケニル基、アルキニル基、または置換アルキニル基を表す)を表す]で示される基を表す；

Zは結合手、-NH-、炭素原子数1もしくは2のアルキレン基または-CH=CH-を表す；

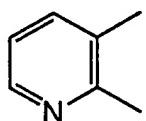
Yは芳香族基または置換芳香族基を表す；

Lはアルキル基、置換アルキル基、アルケニル基、置換アルケニル基、シクロア

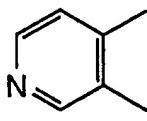
ルキル基、置換シクロアルキル基、芳香族基、または置換芳香族基を表す]で示されるナフチリジン誘導体またはその酸付加塩。

2. Zが—NH—である請求項1記載のナフチリジン誘導体またはその酸付加塩。

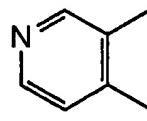
3. 環Aが式(a)、(b)または(c)



(a)



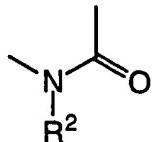
(b)



(c)

のいずれかで示される基である請求項1または2記載のナフチリジン誘導体またはその酸付加塩。

4. Xが式



(式中、R²は請求項1と同じ意味を表す)

で示される基である請求項3記載のナフチリジン誘導体またはその酸付加塩。

5. Lが芳香族基または置換芳香族基である請求項4記載のナフチリジン誘導体またはその酸付加塩。

6. R²がアルキル基、置換アルキル基、アルケニル基、または置換アルケニル基である請求項5記載のナフチリジン誘導体またはその酸付加塩。

7. Yが置換されたフェニル基であって、該置換基が式—M¹—E—Q{M¹}は、結合手、酸素原子、硫黄原子もしくは式—NR³—(R³は水素原子もしくは低級アルキル基)を表し、Eは不飽和結合を含んでいてもよい炭素原子数1～15の2価の炭化水素基もしくはフェニレン基を表し、Qは、水素原子、水酸基、カルボ

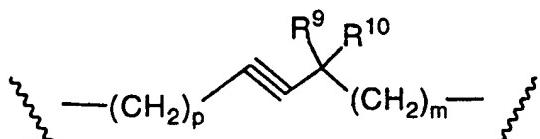
キシリ基、低級アルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、ハロゲン原子、シアノ基、ベンジルオキシ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、アルキル置換もしくは無置換のベンゼンスルホニルオキシ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルキルスルホニアミド基、フタルイミド基、シクロアルキル基、アリール基、置換アリール基、ヘテロアリール基、置換ヘテロアリール基、式—NR⁴R⁵(R⁴およびR⁵は互いに独立して、水素原子、低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ置換低級アルキル基、低級アルコキシ基置換低級アルキル基、シクロアルキル基、低級アルコキシカルボニル基、ヘテロアリールメチル基、もしくはアラルキル基を表すか、またはR⁴およびR⁵が互いに結合して、それらが結合する窒素原子とともに、環中にさらに—NR⁸—(R⁸は水素原子、低級アルキル基、フェニル基、低級アルコキシカルボニル基、またはベンジル基)を1個、または酸素原子1個を含んでもよい、環を構成する炭素原子数が4から8個の飽和環状アミノ基を表す)、もしくは式—C(=O)NR⁴R⁵(R⁴、R⁵は前記の意味を有する)を表す)で表される請求項6記載のナフチリジン誘導体またはその酸付加塩。

8. M¹が酸素原子である請求項7記載のナフチリジン誘導体またはその酸付加塩。

9. Eは炭素原子数1～4のアルキレンであり、Qが置換もしくは無置換のピリジル基、または1,2,4-トリアゾリル基である請求項8記載のナフチリジン誘導体またはその酸付加塩。

10. M¹が結合手である請求項7記載のナフチリジン誘導体またはその酸付加塩。

11. —E—が式



(式中、 R^9 及び R^{10} は互いに独立して水素原子、メチル基、エチル基、もしくはプロピル基を表すか、または互いに結合して3～7員環のシクロアルカンを形成する。 m は0～6の整数を、 p は0～6の整数を表す)で表される請求項10記載のナフチリジン誘導体またはその酸付加塩。

12. R^9 及び R^{10} が水素原子であり、 m が0～6の整数である請求項11記載のナフチリジン誘導体またはその酸付加塩。

13. m が0または1である請求項12記載のナフチリジン誘導体またはその酸付加塩。

14. R^9 及び R^{10} は互いに独立して水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基を表すか、または互いに結合して3～7員環のシクロアルカンを形成し、 m が0である請求項11記載のナフチリジン誘導体またはその酸付加塩。

15. Q が水素原子、水酸基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、ベンジルオキシ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、低級アルカノイルアミノ基、ヘテロアリール基、置換ヘテロアリール基、もしくは式-NR⁴R⁵(R⁴およびR⁵は請求項7と同じ意味を有する)である請求項10、11、12、13、または14記載のナフチリジン誘導体またはその酸付加塩。

16. R^2 が、アルキル基または置換アルキル基である請求項10、11、12、13、14、または15記載のナフチリジン誘導体またはその酸付加塩。

17. 環Aが無置換のピリジン環である請求項7、8、9、10、11、12、13、14、15、または16記載のナフチリジン誘導体またはその酸付加

塩。

18. 請求項1から17のいずれかに記載のナフチリジン誘導体またはその酸付加塩を含有する医薬品。

19. 請求項1から17のいずれかに記載のナフチリジン誘導体またはその酸付加塩を有効成分として含有するアシルC₀A：コレステロールアシルトランスフェラーゼ(ACAT)阻害剤。

20. 請求項1から17のいずれかに記載のナフチリジン誘導体またはその酸付加塩を有効成分として含有する高脂血症及び動脈硬化治療剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/04276

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ C07D471/04, A61K31/435

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ C07D471/00-22, A61K31/435

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), WPIDS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO, 96/38445, A1 (Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.), December 5, 1996 (05. 12. 96), Claims & AU, 9657808, A & JP, 9-48780, A	1 - 10, 15 - 20
A	JP, 6-501025, A (Pfizer Inc.), February 3, 1994 (03. 02. 94), Full text & WO, 92/19614, A1 & EP, 590094, A1	1 - 20
A	JP, 3-223254, A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), October 2, 1991 (02. 10. 91), Full text & EP, 421456, A1 & US, 5223513, A	1 - 20

<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.	<input type="checkbox"/> See patent family annex.
<ul style="list-style-type: none"> * Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed 	<ul style="list-style-type: none"> "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search February 12, 1998 (12. 02. 98)	Date of mailing of the international search report February 24, 1998 (24. 02. 98)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int. Cl⁶ C07D 471/04, A61K 31/435

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int. Cl⁶ C07D 471/00-22, A61K 31/435

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CA (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), WPIDS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P, X	WO, 96/38445, A1 (住友製薬株式会社), 5, 12月, 1996 (05.12.96), 特許請求の範囲 & AU, 9657808, A & JP, 9-48780, A	1-10, 15-20
A	JP, 6-501025, A (ファイザー・インコーポレイテッド), 3, 2月, 1994 (03.02.94), 全文 & WO, 92/19614, A1 & EP, 590094, A1	1-20
A	JP, 3-223254, A (武田薬品工業株式会社), 2, 10 月, 1991 (02.10.91), 全文 & EP, 421456, A1 & US, 5223513, A	1-20

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願
- の日の後に公表された文献
 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 12.02.98	国際調査報告の発送日 24.02.98
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官（権限のある職員） 高原 慎太郎 電話番号 03-3581-1101 内線 3453 4C 9053